



公益社団法人 日本臨床細胞学会
第 133 回細胞検査士養成講習会
ハンドアウト

期日：2024 年 7 月 14 日（日）～7 月 26 日（金）

場所：杏林大学保健学部実習室（井の頭キャンパス）

（東京都三鷹市下連雀 5-4-1）

目次

1. 肺がん 田中良太：杏林大学医学部 (当日配布)
2. 子宮頸部 安田政実：埼玉医科大学国際医療センター
3. 婦人科 西尾 浩：慶應義塾大学医学部
4. 細胞診に必要な免疫染色ならびに分子生物学の知識
..... 小松京子：つくば臨床検査教育・研究センター
5. 卵巣・絨毛性疾患 九島巳樹：昭和大学江東豊洲病院
6. 甲状腺 千葉知宏：がん研究会有明病院
7. 消化器：肝・胆・膵..... 田尻琢磨：東海大学医学部附属八王子病院
8. 呼吸器 江本 佳：国立病院機構 埼玉病院
9. 細胞病理学総論 江口正信：公立福生病院
10. 細胞診の標本作製と検査室の管理 小松京子：つくば臨床検査教育・研究センター
11. 子宮体部 石井保吉：こころとからだの元氣プラザ(当日配布)
12. 乳腺 伊藤 仁：東海大学医学部附属病院 (当日配布)
13. リンパ節 伊藤 藍：都立駒込病院
14. 泌尿器 関田信之：地域医療機能推進機構 船橋中央病院
15. 染色理論 渡辺明朗
16. 呼吸器 松林 純：東京医科大学病院
17. 消化器：食道・胃・大腸 河内 洋：がん研究会有明病院/がん研究所
18. 口腔・唾液腺 佐藤由紀子：がん研究会有明病院
19. 中枢神経系 山崎泰樹：独協医科大学埼玉医療センター
20. 体腔液 有田茂美：千葉県立佐原病院
21. 骨軟部 伊藤崇彦：がん研究会有明病院 (当日配布)

第133回細胞検査士養成講習会

杏林大学

女性生殖器・子宮の病理

2024年7月14日 (日)

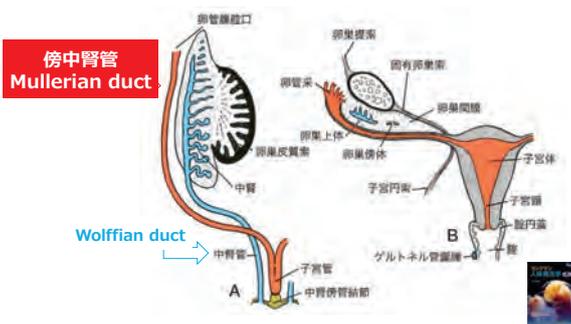
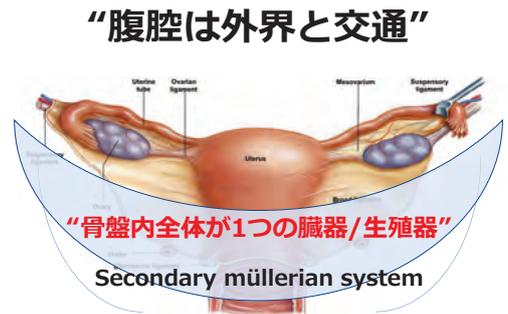
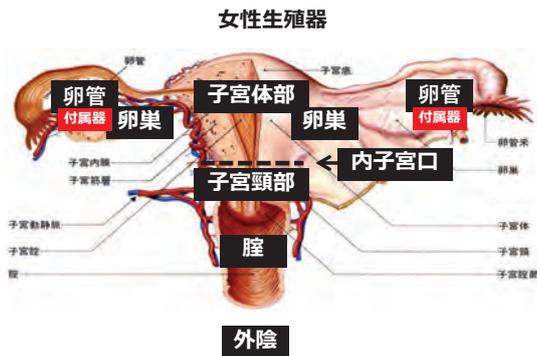
埼玉医科大学国際医療センター病理診断科

安田政実 Yasuda Masanori

女と男の違い

女性生殖器 vs. 男性生殖器

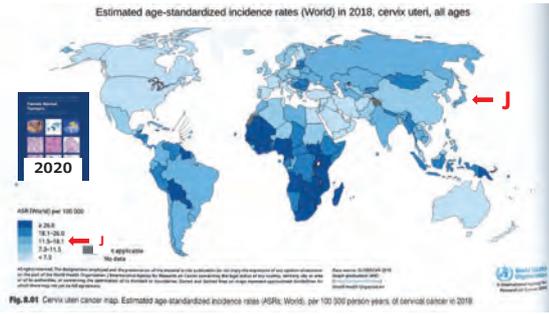
骨盤内・腹腔内環境の違い



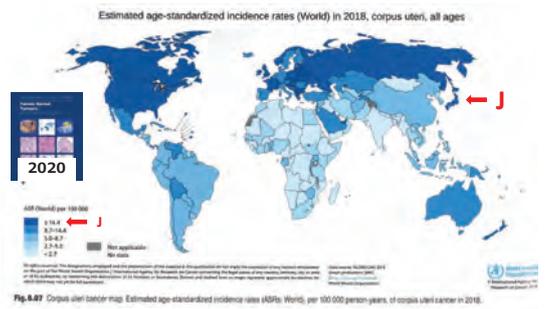
がん vs. 癌

Cancer vs. Carcinoma

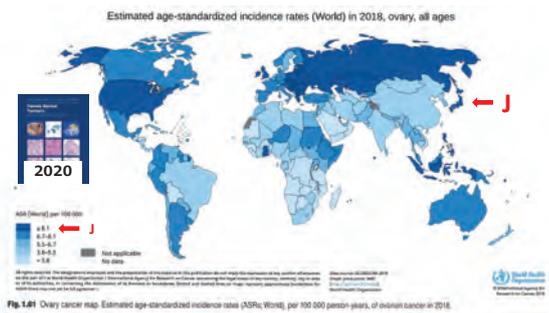
子宮頸癌



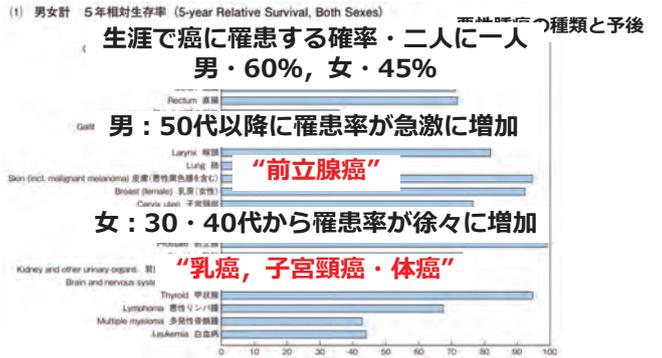
子宮体癌



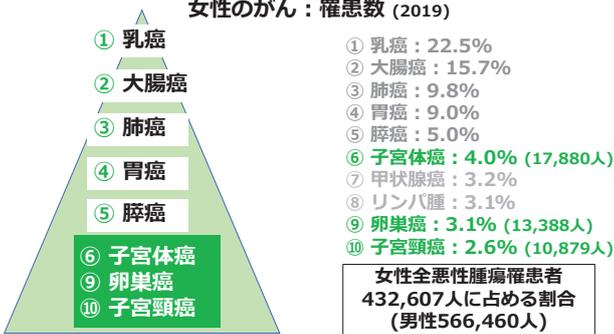
卵巣癌



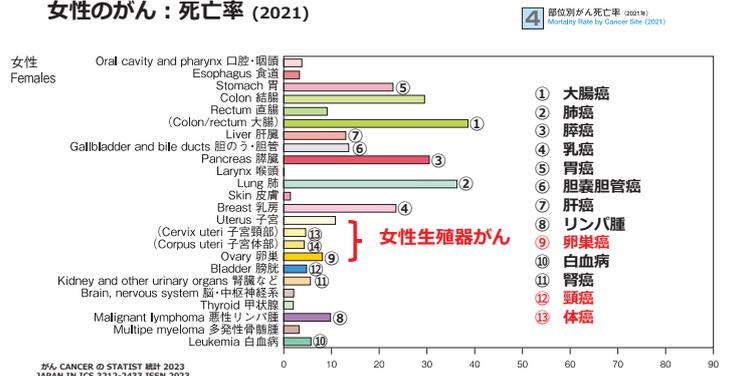
9 地域がん登録における5年相対生存率 (2009-2011年診断例) (Disaggregated in 2009-2011)



女性のがん：罹患数 (2019)



女性のがん：死亡率 (2021)



男/女=1.4

2 部位別がん死亡数 (2021年) Number of Deaths, by Cancer Site (2021)

- ◆ 2021年にがんで死亡した人は38万1,505人 (男性224,467人、女性159,038人)
- ◆ 2021年の死亡数が多い部位
- ◆ 381,505 persons died from cancer in 2021 (males 224,467, females 159,038)
- ◆ Five leading sites in 2021 mortality

	1位 1st	2位 2nd	3位 3rd	4位 4th	5位 5th	備 考 Memo
男性 Males	肺 Lung	大腸 Colon/rectum	胃 Stomach	膵臓 Pancreas	肝臓 Liver	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸4位、直腸7位 Colon: 4th, rectum: 7th, when separated.
女性 Females	大腸 Colon/rectum	肺 Lung	膵臓 Pancreas	乳房 Breast	胃 Stomach	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸3位、直腸10位 Colon: 3rd, rectum: 10th, when separated.
男女計 Both	肺 Lung	大腸 Colon/rectum	胃 Stomach	膵臓 Pancreas	肝臓 Liver	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸4位、直腸7位 Colon: 4th, rectum: 7th, when separated.

がん CANCER の STATIST 統計 2023
JAPAN IN ICS 3212-2433 ISSN 2023

規約2022 : WHO 2020から2年後に同時刊行



婦人科がん取り扱い規約改訂の概要

HPV

2020年に刊行されたWHO分類第5版を範とした、子宮頸部(頸部)、子宮体部(体部)、卵巣・卵管・腹膜の3つの新たな癌取り扱い規約(規約)の論点を整理してみる。

- **頸癌**：HPV感染との関連により組織分類が再編成された。とりわけ腺癌を生物学的特性からHPV関連癌と非依存癌に分ける臨床病理学意義が確立された。先のFIGO2018によってpTが改定されたことを受けて頸癌規約臨床編2020(日産婦2020)が刊行され、一応の解決をみた「腫瘍径の測定論議」が今回の改訂で腺癌の「深達度評価」とも相まって争点となった。
- **体癌**：内臓癌の大半を占める類内臓癌は、The Cancer Genome Atlas projectにより分子遺伝学的に予後との関連で4つのカテゴリーに分けられた(2013)。その後これが大きな転換点となってProMisE分類が構築され(2018)、両者を統合した「WHO分類」にいたる。分類の起点となるPOLEの異常はNGSを用いたwhole genome解析を必須とするが、まず現場は対応可能な手段を糸口以内臓癌の分類を再検討していくことになる。
- **卵巣腫瘍・卵管・腹膜癌**：高異型度漿液性癌(HGSC)の「原発巣・卵管説」を強く推進するがごとくに、WHO2020によって卵管癌の診断基準が明示された。今後は本邦でもHGSCの多くが卵管原発として取り扱われることになる。このことは病期の捉え方(例えば上皮内卵管癌STICを原発とする卵巣癌はII期とする)に影響を及ぼし、やがて腫瘍登録に実像がみえてくる。また、改訂により一時期増加をみた腹膜癌は恐らく激減することも予測される。それぞれの腫瘍学/病理診断学が、これまでとは異なった局面へと導かれ現場は幾多の課題に対峙していく姿勢が求められる。同時にWHO2020に対する検証も始まった。

婦人科がん取り扱い規約改訂の概要

分子遺伝学的分類

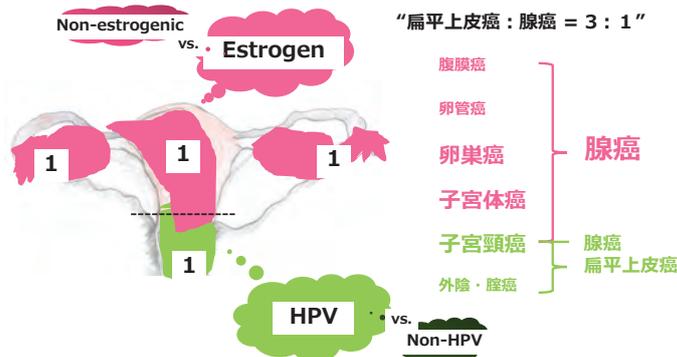
2020年に刊行されたWHO分類第5版を範とした、子宮頸部(頸部)、子宮体部(体部)、卵巣・卵管・腹膜の3つの新たな癌取り扱い規約(規約)の論点を整理してみる。

- **頸癌**：HPV感染との関連により組織分類が再編成された。とりわけ腺癌を生物学的特性からHPV関連癌と非依存癌に分ける臨床病理学意義が確立された。先のFIGO2018によってpTが改定されたことを受けて頸癌規約臨床編2020(日産婦2020)が刊行され、一応の解決をみた「腫瘍径の測定論議」が今回の改訂で腺癌の「深達度評価」とも相まって争点となった。
- **体癌**：内臓癌の大半を占める類内臓癌は、The Cancer Genome Atlas projectにより分子遺伝学的に予後との関連で4つのカテゴリーに分けられた(2013)。その後これが大きな転換点となってProMisE分類が構築され(2018)、両者を統合した「WHO分類」にいたる。分類の起点となるPOLEの異常はNGSを用いたwhole genome解析を必須とするが、まず現場は対応可能な手段を糸口以内臓癌の分類を再検討していくことになる。
- **卵巣腫瘍・卵管・腹膜癌**：高異型度漿液性癌(HGSC)の「原発巣・卵管説」を強く推進するがごとくに、WHO2020によって卵管癌の診断基準が明示された。今後は本邦でもHGSCの多くが卵管原発として取り扱われることになる。このことは病期の捉え方(例えば上皮内卵管癌STICを原発とする卵巣癌はII期とする)に影響を及ぼし、やがて腫瘍登録に実像がみえてくる。また、改訂により一時期増加をみた腹膜癌は恐らく激減することも予測される。それぞれの腫瘍学/病理診断学が、これまでとは異なった局面へと導かれ現場は幾多の課題に対峙していく姿勢が求められる。同時にWHO2020に対する検証も始まった。

婦人科がん取り扱い規約改訂の概要

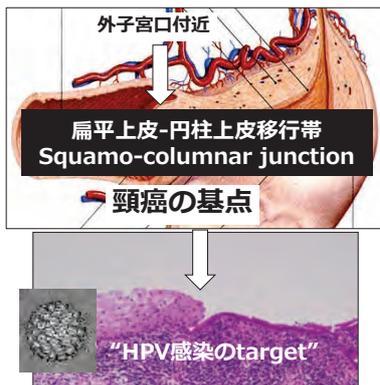
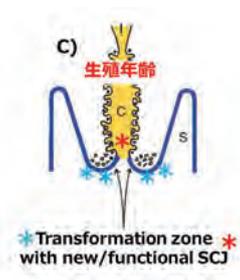
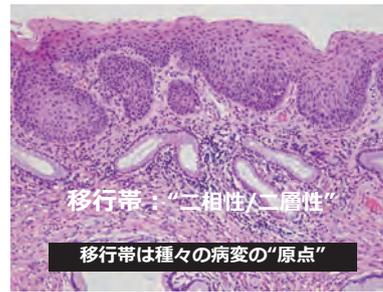
2020年に刊行されたWHO分類第5版を範とした、子宮頸部(頸部)、子宮体部(体部)、卵巣・卵管・腹膜の3つの新たな癌取り扱い規約(規約)の論点を整理してみる。

- **頸癌**：HPV感染との関連により組織分類が再編成された。とりわけ腺癌を生物学的特性からHPV関連癌と非依存癌に分ける臨床病理学意義が確立された。先のFIGO2018によってpTが改定されたことを受けて頸癌規約臨床編2020(日産婦2020)が刊行され、一応の解決をみた「腫瘍径の測定論議」が今回の改訂で腺癌の「深達度評価」とも相まって争点となった。
- **体癌**：内臓癌の大半を占める類内臓癌は、The Cancer Genome Atlas projectにより分子遺伝学的に予後との関連で4つのカテゴリーに分けられた(2013)。その後これが大きな転換点となってProMisE分類が構築され(2018)、両者を統合した「WHO分類」にいたる。分類の起点となるPOLEの異常はNGSを用いたwhole genome解析を必須とするが、まず現場は対応可能な手段を糸口以内臓癌の分類を再検討していくことになる。
- **卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌**：高異型度漿液性癌(HGSC)の「原発巣・卵管説」を強く推進するがごとくに、WHO2020によって卵管癌の診断基準が明示された。今後は本邦でもHGSCの多くが卵管原発として取り扱われることになる。このことは病期の捉え方(例えば上皮内卵管癌STICを原発とする卵巣癌はII期とする)に影響を及ぼし、やがて腫瘍登録に実像がみえてくる。また、改訂により一時期増加をみた腹膜癌は恐らく激減することも予測される。それぞれの腫瘍学/病理診断学が、これまでとは異なった局面へと導かれ現場は幾多の課題に対峙していく姿勢が求められる。同時にWHO2020に対する検証も始まった。



頸部から
次に体部

移行帯 transformation zone
(生理的变化 physiological changes / 二次的に生じた)



HPVの構造

- HPVは比較的小さなウイルスで、球形の殻(カプシド)内に二本鎖DNAを持つ。
- カプシドは2種類の構造タンパク質(L1・L2)で構成されている。



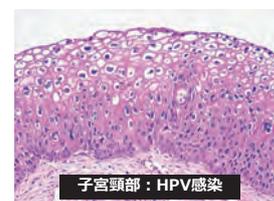
前癌/前駆病変(段階=背景)とは

- 悪性腫瘍が発生しやすい環境
- 腫瘍性または非腫瘍性
- 悪性腫瘍の多くが伴う
- 腫瘍発生に不可欠ではない



前癌/前駆病変(段階=背景)とは

- 悪性腫瘍が発生しやすい環境
- 腫瘍性または非腫瘍性
- 悪性腫瘍の多くが伴う
- 腫瘍発生に不可欠ではない



異形成 dysplasia

上皮の各層において組織成熟過程の乱れと核の異常を示す病変

極性の消失, 多形性, 核クロマチンの粗大顆粒状化, 核膜不整, 異常分裂を含む核分裂像がみられる

- 軽度異形成 mild dysplasia
異形成が上皮の下層1/3に限局する扁平上皮内病変
- 中等度異形成 moderate dysplasia
異形成が上皮の下層2/3にある扁平上皮内病変
- 高度異形成 severe dysplasia
異形成が上皮の表層1/3におよぶ扁平上皮内病変
(上皮内癌 carcinoma in situ/CIS)

CIN分類

Cervical Intraepithelial Neoplasia
頸部 (扁平) 上皮内 腫瘍

CIN1 : Mild dysplasia

CIN2 : Moderate dysplasia

CIN3 : Severe dysplasia & CIS

検体の適否

- 適正
- 不適正

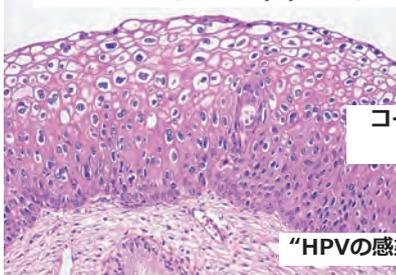
- 標本が不良 (扁平上皮細胞数、不明瞭要因: 乾燥・炎症、阻害物質) で細胞診断が困難な場合には不適正標本として除外すべきである
- 評価できる扁平上皮細胞の数が非常に少ないときや、過度な乾燥によるアーチファクトが著明なときなどは不適正とし、細胞診を再検し精度管理の向上を図る必要がある

ベセスダシステムの根底

子宮頸部腫瘍性病変 = HPV病因論 (必要条件)

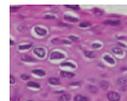
- HPVのDNAは大部分のSILと癌から検出される
- 癌の大部分と高度前駆病変ではハイリスクHPVが関与している
- CIN1はいずれ消失する可能性が高い
- 生物学的態度の多様性から軽度/高度病変の敷居をCIN1とCIN2の間に置く
- 子宮頸部異常のバイオロジーは形態的变化ほど直線的・連続的ではない

軽度異形成/mild dysplasia/CIN1/LSIL



コイロサイトーシス
Koilocytosis

“HPVの感染による形態異常”



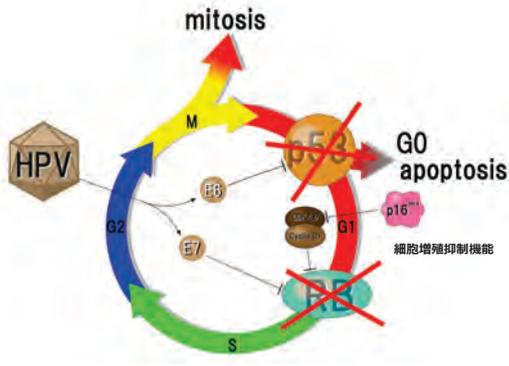
コイロサイトーシス

HPV (ヒトパピローマウイルス) の感染によってもたらされる現象

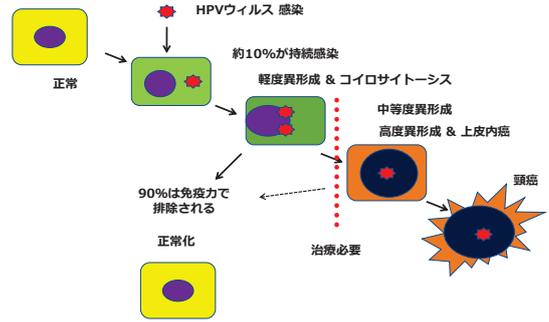


形態	核周囲に明瞭な空洞化 (空胞化) を生じて、核には形状不整・クロマチン濃縮などの異型を伴う。
機序	HPVのE4ORFsによりコードされる蛋白が関与する。細胞分裂の停止、ケラチンネットワークが破壊される。
病態	感染力をもつHPVが存在する。 自然消退することもある。 悪性化 (癌化) との相関性が低い。

細胞回転とHPV感染



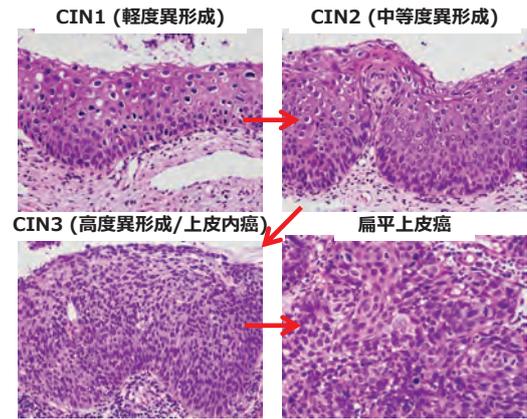
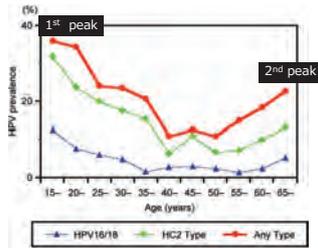
正常細胞 ⇒ HPV感染 ⇒ 異形成 ⇒ 頸癌



HPV感染の実体：年齢との関連（本邦）

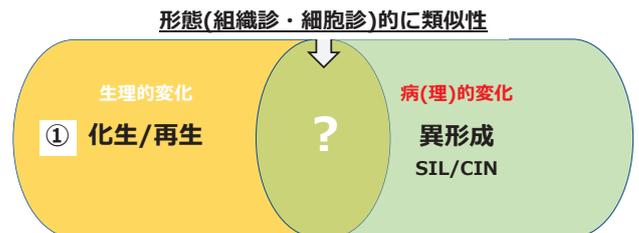
Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer

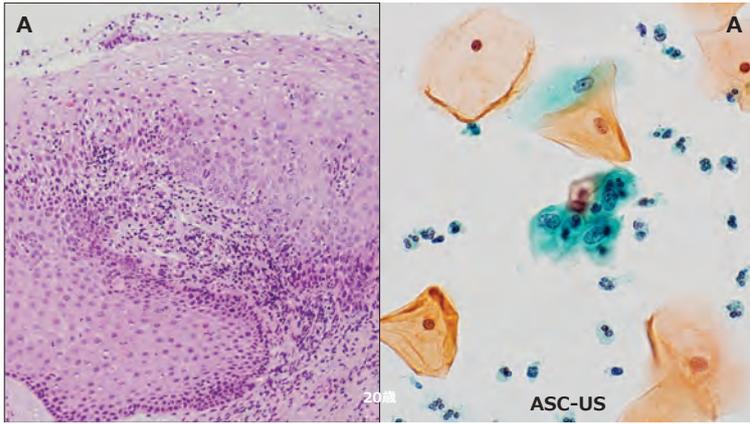
Masuko Okada,¹ Koji Mitsuhashi,^{2*} Sayumi Sakaki,³ Akemi Ohi,⁴ Kazumi Okada,⁵ Takao Mitsuhashi,⁶ Hiroyuki Oishi,⁷ Saki Nakai,⁸ Kazumi Iwama,⁹ Naoki Yamada,¹⁰ Hiroshi Kamezaki,¹¹ and Hiroyuki Yoshikawa¹²



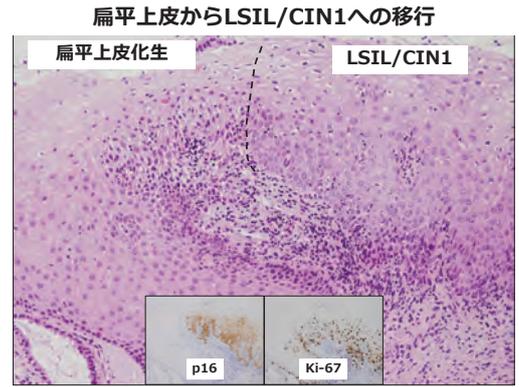
頸部異形成のフォローアップ成績 (進展/進行率)

軽度異形成	4.9~16%
中等度異形成	22.7~30%
高度異形成	40.0~57.1%





A

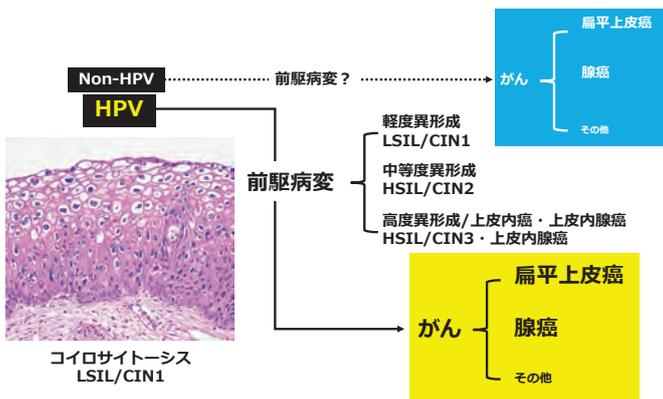
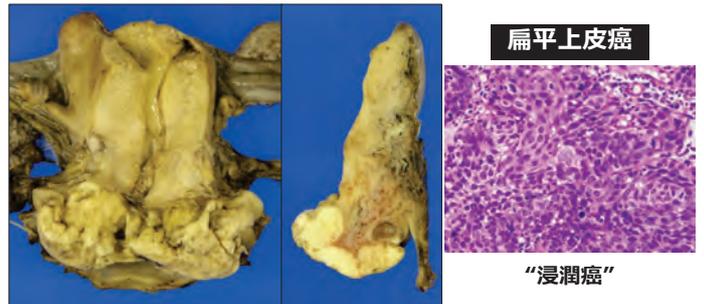


23歳

頸部：HPV非依存性扁平上皮癌は、・・・

- HPV-DNA (-) : 10% (21/214)
- 進行癌90% (IB2-IV) vs. 57%
- 角化型 : 5% (1/21)
- p16陰性 : 43% (9/21)
- 予後不良

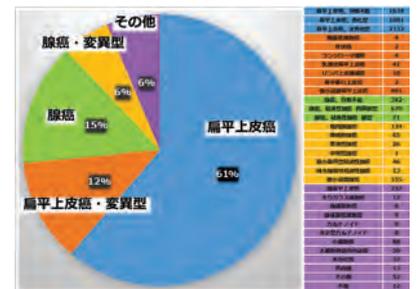
Mod Pathol 2019; 32: 1189-96



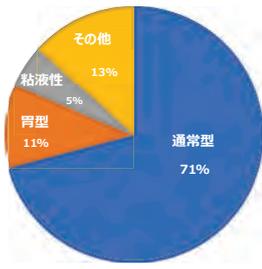
頸癌の統計
扁平上皮癌と腺癌の頻度

扁平上皮癌は腺癌の3.5倍
(= 73 : 21, その他6)

日産婦誌70巻4号：第59回治験年報



子宮頸癌：組織型と頻度

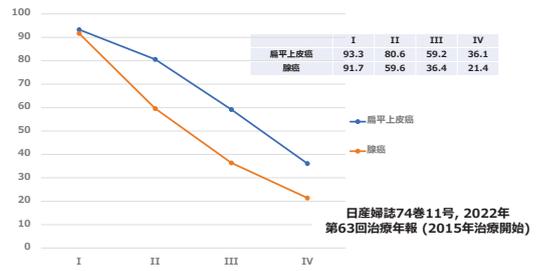


1. 扁平上皮癌 72.2% (5,549)
 - 角化型 25.3% (18.3%)
 - 非角化型 46.2% (33.4%)
 - 分類不能 26.3% (19.0%)
 - 特殊型 2.1% (1.5%)
2. 腺癌 22.4% (1,722)
 - 通常型 (+分不) 70.8% (15.9%)
 - 胃型 10.5% (2.4%)
 - 粘液性 5.3% (1.2%)
 - その他 13.4% (3.0%)
3. その他 5.4% (418)
 - 腺扁平上皮癌 48.8% (2.7%)
 - 神経内分泌癌 21.3% (1.2%)
 - その他 29.9% (1.6%)

患者年報 2020年 (日産婦誌74巻11号, 2022年)

計7,689人

頸癌の病期からみた予後

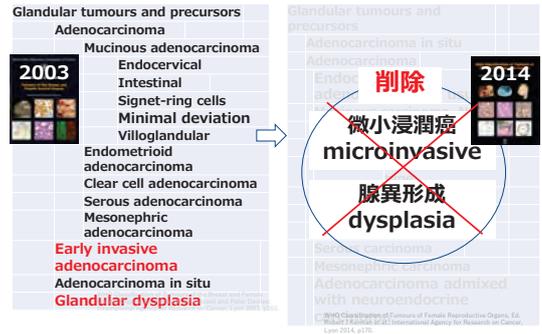


腺腫瘍および前駆病変 Glandular tumours and precursors

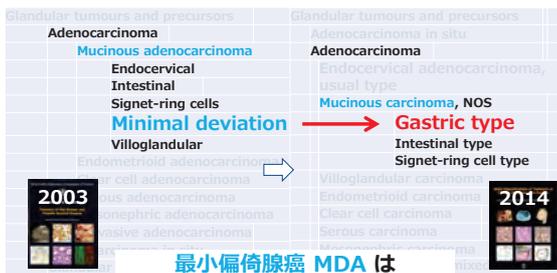
1. 上皮内腺癌 Adenocarcinoma in situ (AIS)
2. 腺癌 Adenocarcinoma
 - a. 通常型内頸部腺癌 Endocervical adenocarcinoma, usual type
 - b. 粘液性癌 Mucinous carcinoma
 - (1) 胃型粘液性癌 Mucinous carcinoma, gastric type
 - (2) 最小偏倚腺癌 Minimal deviation adenocarcinoma
 - (3) 腸型粘液性癌 Mucinous carcinoma, intestinal type
 - (4) 印環細胞型粘液性癌 Mucinous carcinoma, signet-ring cell type
 - c. 絨毛腺管癌 Villoglandular carcinoma
 - d. 類内膜癌 Endometrioid carcinoma
 - e. 明細胞癌 Clear cell carcinoma
 - f. 漿液性癌 Serous carcinoma
 - g. 中腎癌 Mesonephric carcinoma
 - h. 神経内分泌癌を伴う腺癌 Adenocarcinoma admixed with neuroendocrine carcinoma



腺系腫瘍と前駆病変



腺系腫瘍と前駆病変



最小偏倚腺癌 MDA は胃型粘液性癌の亜型 (高分化型)

WHO classification of tumours of the uterine cervix

Squamous epithelial tumours	●	Adenocarcinoma NOS
Squamous metaplasia	●	Adenocarcinoma, HPV-associated
Atrophy	●	Adenocarcinoma, HPV-independent, gastric type
Condyloma acuminatum	●	Adenocarcinoma, HPV-independent, clear cell type
Low-grade squamous intraepithelial lesion	●	Adenocarcinoma, HPV-independent, mesonephric type
Cervical intraepithelial neoplasia, grade 1	●	Adenocarcinoma, HPV-independent, NOS
High-grade squamous intraepithelial lesion	●	Endometrioid adenocarcinoma NOS
Cervical intraepithelial neoplasia, grade 2	●	Carcinosarcoma NOS
Cervical intraepithelial neoplasia, grade 3	●	Adenosquamous carcinoma
Squamous cell carcinoma, HPV-associated	●	Mucoepidermoid carcinoma
Squamous cell carcinoma, HPV-independent	●	Adenoid basal carcinoma
Squamous cell carcinoma NOS	●	Sarcoma, undifferentiated, NOS
Glandular tumours and precursors	●	Embryonal and mesenchymal tumours
Endocervical polyp	●	Teratoma NOS
Mullerian papilloma	●	Dermoid cyst NOS
Nabothian cyst	●	Endodermal sinus tumour
Tunnel clusters	●	Yolk sac tumour NOS
Microglandular hyperplasia	●	Choriocarcinoma NOS
Lobular endocervical glandular hyperplasia	●	
Diffuse laminar endocervical hyperplasia	●	
Mesonephric remnants and hyperplasia	●	
Arias-Stella reaction	●	
Endocervicosis	●	
Tuboendometrioid metaplasia	●	
Ectopic prostate tissue	●	
Adenocarcinoma in situ NOS	●	
Adenocarcinoma in situ, HPV-associated	●	
Adenocarcinoma in situ, HPV-independent	●	

HPV感染による再編成/階層化

上皮性腫瘍 Epithelial tumors

頸癌：組織学的分類

- 扁平上皮病変および前駆病変 Squamous cell lesions and precursors
 扁平上皮内病変 Squamous intraepithelial lesions (SIL) / 子宮頸部上皮内腫瘍 Cervical intraepithelial neoplasia (CIN)
- ・ 軽度扁平上皮内病変 Low-grade SIL (LSIL) / CIN 1
 - ・ 高度扁平上皮内病変 High-grade SIL (HSIL) / CIN 2
 - ・ 高度扁平上皮内病変 High-grade SIL (HSIL) / CIN 3
- 扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma
- ・ HPV 関連 Squamous cell carcinoma, HPV-associated
 - ・ HPV 非依存性 Squamous cell carcinoma, HPV-independent
 - ・ 特定不能 Squamous cell carcinoma NOS
- 良性扁平上皮病変 Benign squamous cell lesions
- ・ 扁平上皮化生 Squamous metaplasia
 - ・ 萎縮 Atrophy
 - ・ 尖圭コンジローマ Condyloma acuminatum



HPVが明記された

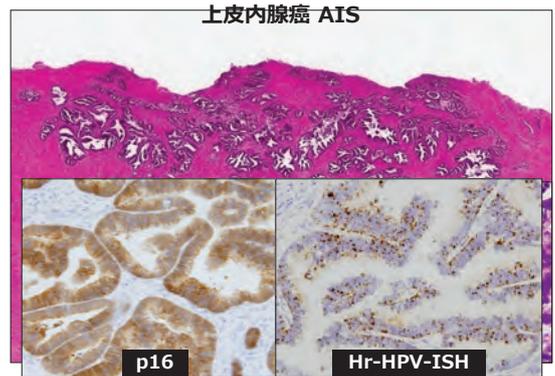
- 腺腫瘍および前駆病変 Glandular tumors and precursors
- 上皮内腺癌 Adenocarcinoma in situ (AIS)
- ・ 特定不能 Adenocarcinoma in situ NOS
 - ・ HPV 関連 Adenocarcinoma in situ, HPV-associated
 - ・ HPV 非依存性 Adenocarcinoma in situ, HPV-independent
- 腺癌 Adenocarcinoma
- ・ 特定不能 Adenocarcinoma NOS
 - ・ HPV 関連 Adenocarcinoma, HPV-associated
 - ・ HPV 非依存性, 胃型 Adenocarcinoma, HPV-independent, gastric type
 - ・ HPV 非依存性, 明細胞型 Adenocarcinoma, HPV-independent, clear cell type
 - ・ HPV 非依存性, 中腎型 Adenocarcinoma, HPV-independent, mesonephric type
 - ・ HPV 非依存性, 特定不能 Adenocarcinoma, HPV-independent NOS
 - ・ 類内膜腺癌, 特定不能 Endometrioid adenocarcinoma NOS



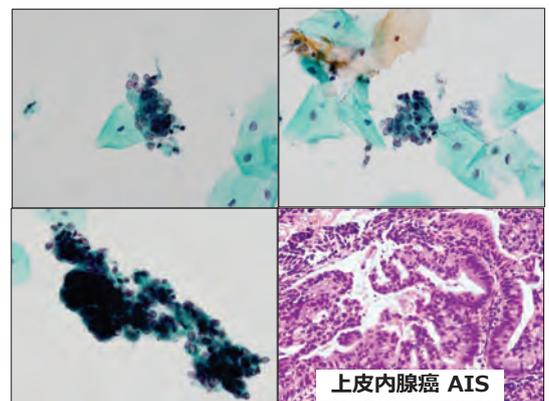
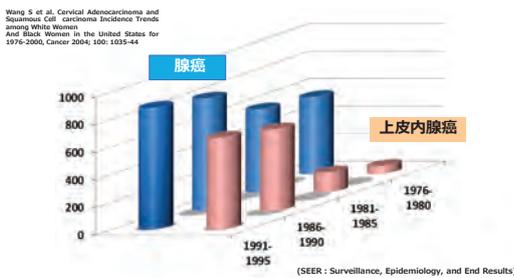
扁平上皮癌, 腺癌およびそれらの前駆病変の分類が再編され, HPV 関連, HPV 非依存性のいずれであるかによって区分されることになった。扁平上皮癌の場合は HPV との関連を確認するためには in situ hybridization ないし p16INK4a 免疫組織化学が必須だが, 現在のガイドラインでは治療指針に違いがないため, これを実施せずに「特定不能な扁平上皮癌 (Squamous cell carcinoma NOS)」と診断してよい。これに対して腺癌は組織型が HPV との関連の有無と対応するため, これらの補助的検索は必須ではない。すなわち, 前版の通常型内頸部腺癌や特定不能な粘液性癌は HPV 関連腺癌の形態的なバリエーションとして位置づけられ, 組織型としては削除された。これに対して, 胃型粘液性癌, 明細胞癌, 中腎癌はそれぞれ胃型, 明細胞型, 中腎型 HPV 非依存性腺癌に名称が変更された。

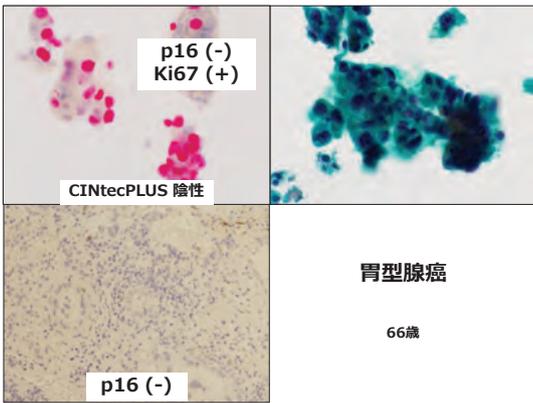
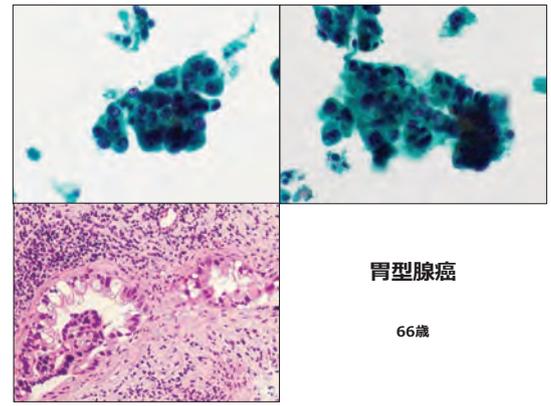
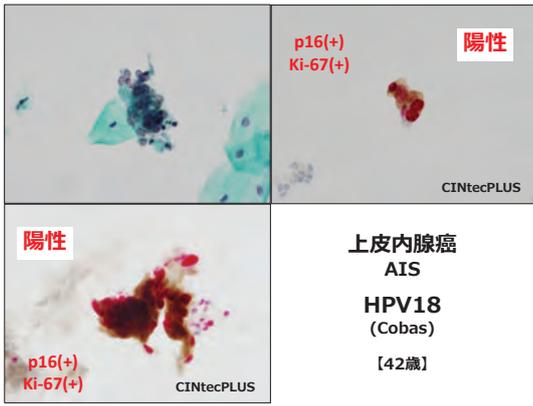
頸部：HPV非依存性扁平上皮癌は, . . .

- 扁平上皮癌の5-7%
- 角化型が多い
- 形態学的基準はない
- 分子学的手法やp16が有用
- 進行癌が多く予後不良
- 臨床的取り扱いは関連癌と同様

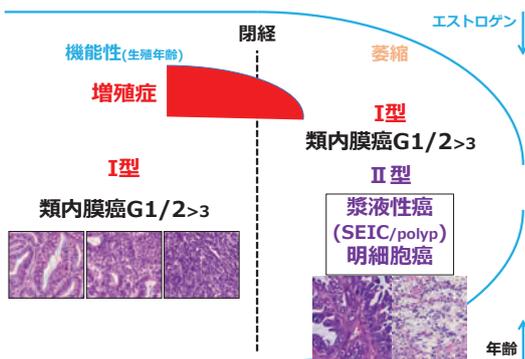


上皮内腺癌と腺癌の発生頻度 (米国)





まず頸部から
次に体部



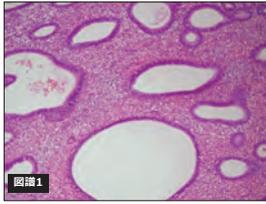
異型のない増殖症 - 非腫瘍性変化 -

エストロゲン刺激：プロゲステロンによって拮抗されない unopposed estrogen (高エストロゲン状態)

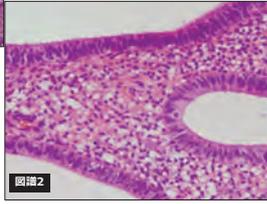
腺：大小不同・不整，間質に対し過剰；限局性またはびまん性；細胞異型を欠く

鑑別：不規則増殖期内膜 disordered proliferative phase (既存の子宮内膜腺の介在)

2017



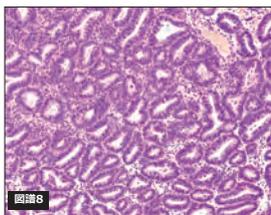
- 内膜増殖症 -
endometrial hyperplasia
without atypia



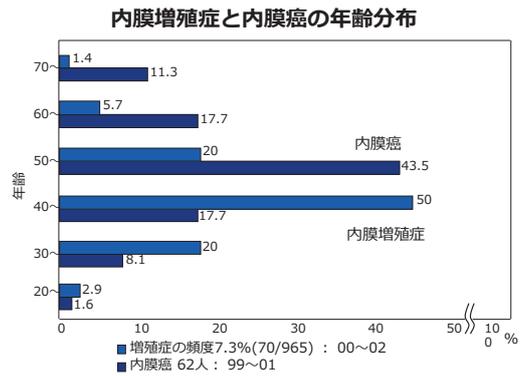
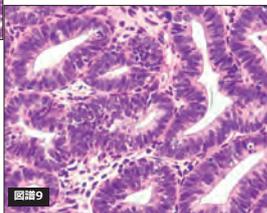
腫瘍性増殖
(クローナル)
≠非浸潤性類内膜癌
類内膜癌へ進展合併
(25-40%)

限局性・ポリープ状・びまん性
腺管が間質よりも優勢

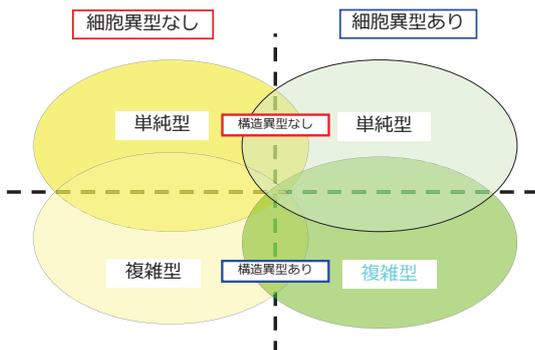
◆ 類内膜癌との鑑別
間質浸潤/線維形成性間質反応を欠く
篩状腺管・乳頭状発育を示さない



- 異型増殖症 -
atypical hyperplasia
EIN



内膜増殖症分類



内膜増殖症の転帰：癌化の危険度

病型	例数	消退	存続	癌化率
単純型	93	74(80)	18(19)	1(1)
複雑型	29	23(80)	5(17)	1(3)
単純型異型	13	9(69)	3(23)	1(8)
複雑型異型	35	20(57)	5(14)	10(29)

Cancer 1985, 56: 403-412

異型：相対的

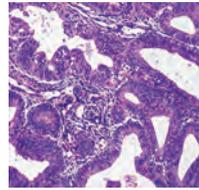
- EINの組織診断基準 -



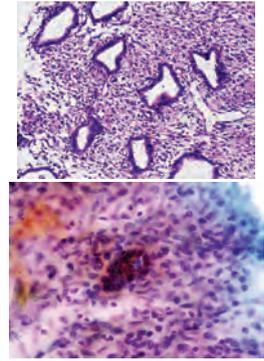
構造	腺管領域が間質の面積を上回る
細胞形態	背景に比べて複雑な腺管の細胞形態が異なる
大きさ	腺管領域の最大径が1mmをこえる
良性病変の除外	内膜基底層、分泌期、ポリープ、絨毛など
癌の除外	癌が迷路状、充実性、篩状

大きさ：絶対的

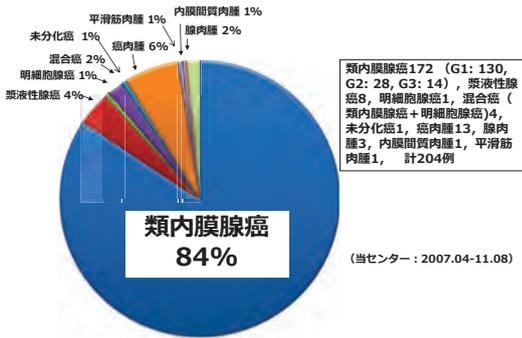
MPA療法
(複雑型)異型増殖症
治療前



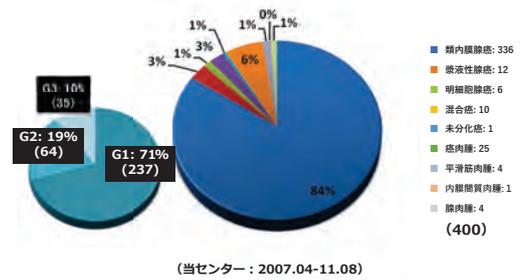
治療後
プロゲステロン効果



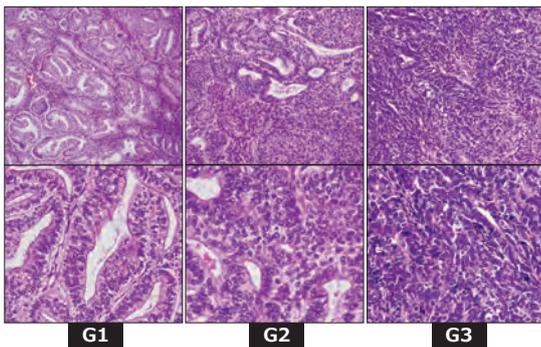
体癌：組織型別の頻度



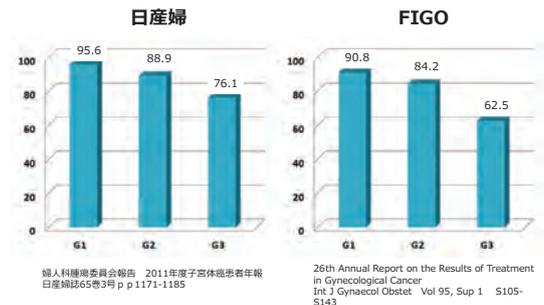
体癌：組織型別の頻度とGrade



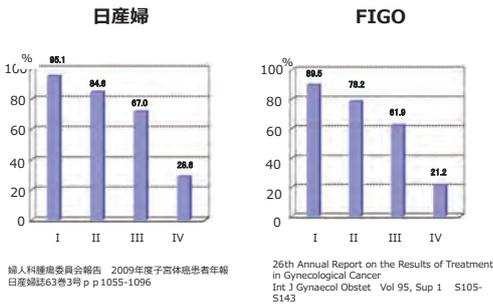
類内膜(腺)癌：Grade (異型度) = 分化度



体癌：Gradeと予後 (5生率)



体癌：Stageと予後（5生率）



Type I and II: Two pathogenic types of endometrial carcinoma

Gynecol Oncol 1983, 15: 10-7 (ref. 263)

I型：エストロゲン依存性	II型：非エストロゲン依存性
● 予後良好	● 予後不良
● 低異型度癌	● 高異型度癌
類内膜癌 G1/2	漿液性、明細胞 etc.

背景	I型	II型
年齢	若年	高齢
出産歴	未産	経産
肥満	あり	なし
多嚢胞性卵巣	あり	なし
内膜増殖症合併	あり	なし
内膜萎縮	あり	なし

WHO classification of tumours of the uterine corpus

Endometrial epithelial tumours and precursors
 Endometrial hyperplasia without atypia
 Atypical hyperplasia of the endometrium
 Endometrioid adenocarcinoma NOS
 POLE-ultramutated endometrioid carcinoma
 Mismatch repair-deficient endometrioid carcinoma
 p53-mutant endometrioid carcinoma
 No specific molecular profile (NSMP) endometrioid carcinoma
 Serous carcinoma NOS
 Clear cell adenocarcinoma NOS
 Carcinoma, undifferentiated, NOS
 Mixed cell adenocarcinoma
 Mesonephric adenocarcinoma
 Squamous cell carcinoma NOS
 Mucinous carcinoma, intestinal type
 Mesonephric-like adenocarcinoma
 Carcinosarcoma NOS

Tumour-like lesions
 Endometrial polyp
 Endometrial metaplasia
 Arias-Stella reaction

Mesenchymal tumours specific to the uterus
 Leiomyoma NOS
 Lipoleiomyoma
 Leiomyoma, apoplectic
 Leiomyoma, hydropic
 Dissecting leiomyoma
 Cellular leiomyoma
 Myxoid leiomyoma
 Epithelioid leiomyoma
 Symplocytic leiomyoma
 Leiomyomatosis NOS
 Intravenous leiomyomatosis

Smooth muscle tumour of uncertain malignant potential
 Epithelioid smooth muscle tumour of uncertain malignant potential
 Myxoid smooth muscle tumour of uncertain malignant potential
 Spindle smooth muscle tumour of uncertain malignant potential
 Metastasizing leiomyoma
 Leiomyosarcoma NOS
 Spindle leiomyosarcoma
 Epithelioid leiomyosarcoma
 Myxoid leiomyosarcoma
 Endometrial stromal nodule
 Endometrial stromal sarcoma, low grade
 Endometrial stromal sarcoma, high grade
 Undifferentiated sarcoma
 Uterine tumour resembling ovarian sex cord tumour
 Perivascular epithelioid tumour
 Perivascular epithelioid tumour, malignant
 Inflammatory myofibroblastic tumour
 Epithelioid myofibroblastic sarcoma

Mixed epithelial and mesenchymal tumours
 Adenomyoma NOS
 Atypical polypoid adenomyoma
 Adenosarcoma

Miscellaneous tumours
 Primitive neuroectodermal tumour NOS
 Germ cell tumour NOS
 Yolk sac tumour NOS
 Mature teratoma NOS
 Immature teratoma NOS

WHO classification of tumours of the uterine corpus

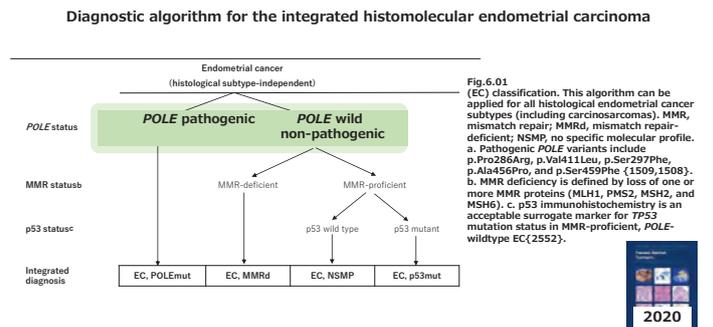
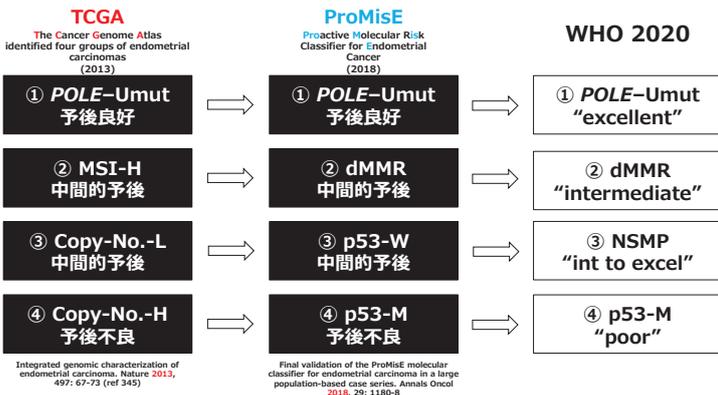
① Endometrial epithelial tumours and precursors
 Endometrial hyperplasia without atypia
 Atypical hyperplasia of the endometrium
 Endometrioid adenocarcinoma NOS
 POLE-ultramutated endometrioid carcinoma
 Mismatch repair-deficient endometrioid carcinoma
 p53-mutant endometrioid carcinoma
 No specific molecular profile (NSMP) endometrioid carcinoma
 Serous carcinoma NOS
 Clear cell adenocarcinoma NOS
 Carcinoma, undifferentiated, NOS
 Mixed cell adenocarcinoma
 Mesonephric adenocarcinoma
 Squamous cell carcinoma NOS
 Mucinous carcinoma, intestinal type

Smooth muscle tumour of uncertain malignant potential
 Epithelioid smooth muscle tumour of uncertain malignant potential
 Myxoid smooth muscle tumour of uncertain malignant potential
 Spindle smooth muscle tumour of uncertain malignant potential
 Metastasizing leiomyoma
 Leiomyosarcoma NOS
 Spindle leiomyosarcoma
 Epithelioid leiomyosarcoma
 Myxoid leiomyosarcoma
 Endometrial stromal nodule
 Endometrial stromal sarcoma, low grade
 Endometrial stromal sarcoma, high grade
 Undifferentiated sarcoma
 Uterine tumour resembling ovarian sex cord tumour

Mixed epithelial and mesenchymal tumours
 Adenomyoma NOS
 Atypical polypoid adenomyoma
 Adenosarcoma

Miscellaneous tumours
 Primitive neuroectodermal tumour NOS
 Germ cell tumour NOS
 Yolk sac tumour NOS
 Mature teratoma NOS
 Immature teratoma NOS

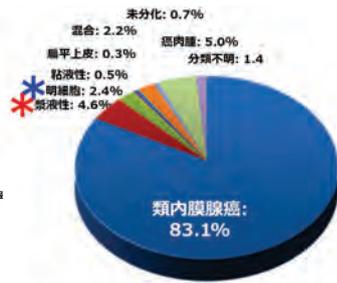
Endometrioid adenocarcinoma NOS
POLE-ultramutated endometrioid carcinoma
Mismatch repair-deficient endometrioid carcinoma
p53-mutant endometrioid carcinoma
No specific molecular profile (NSMP) endometrioid carcinoma



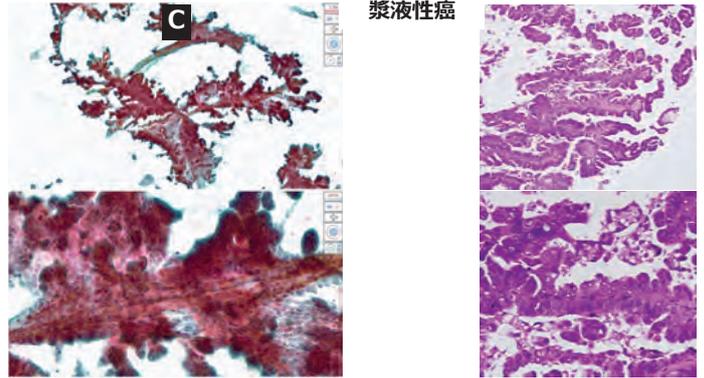
体癌：組織型別の頻度

日産婦

婦人科腫瘍委員会報告 2011年度子宮体癌患者年報
日産婦誌64巻12号 p 2362

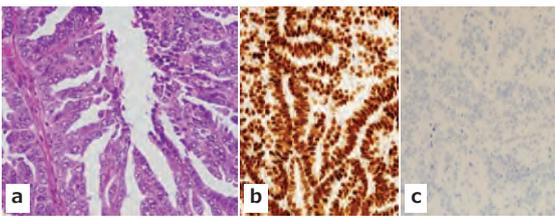


漿液性癌



漿液性癌

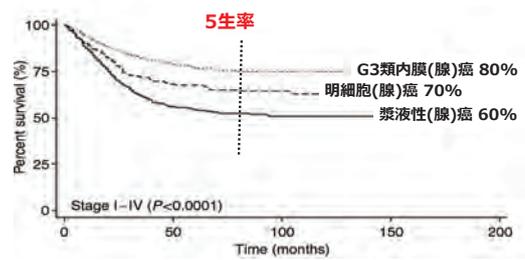
55歳



a. 腫瘍細胞は乳頭状に、あるいはcrack (間隙) を形成するような構造をとり、内腔に向かって増殖している。N/C比が高く細胞異型が強い (症例によっても違いがある)。
b. p53の過剰発現が一樣に観察され、TP53の変異が示唆される。
c. ERの発現を認めない (症例によって種々の程度に陽性像がみられるが、明瞭な陽性とはならない)。

© 日本産婦科 2021-10-23 14:47:36

内膜癌の予後



Uterine papillary serous and clear cell carcinoma carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. Br J Cancer 2006; 13: 642-646

TABLE 1 2023 FIGO staging of cancer of the endometrium.¹⁴

FIGO staging of endometrial cancer: 2023

Int J Gynecol Obstet. 2023;001:1-12.

Stage	Description
Stage I	Confined to the uterine corpus and/or cervix ^a
IA	Disease limited to the endometrium OR non-aggressive histological type, i.e. low-grade endometrioid, with invasion of less than half of myometrium with no or focal lymphovascular space involvement (LVSI) OR good prognosis histology
IB	High-grade histology of type limited to the endometrium OR endometrioid type OR confined to the endometrium
IC	Non-aggressive histological types involving less than half of the myometrium with no or focal LVSI
II	Low-grade endometrioid carcinoma limited to the uterus and cervix ^b
III	Non-aggressive histological types with invasion of half or more of the myometrium, and with no or focal LVSI ^c
IV	Aggressive histological type ^d limited to a papilla or confined to the endometrium
Stage II	Invasion of cervical stroma with extensive extension OR with substantial LVSI OR aggressive histological types with non-papillary extension
IIA	Invasion of the cervical stroma of non-aggressive histological types
IIB	Substantial LVSI ^e of non-aggressive histological types
IIC	Aggressive histological type ^d with any non-papillary extension
Stage III	Local and/or regional spread of the tumor at any histological subtype
IIIA	Invasion of uterine stroma, adnexa, or both by direct extension or metastasis
IIIB	SA2 Spread to ovary or fallopian tube through uterine lining (SA2 extension) ^f
IIIC	SA2 Involvement of ovarian stroma or spread through the ovarian vein
IIIG	Metastasis to distal peritoneal or to the peritoneal or pelvic peritoneum
IIIG1	Metastasis to the distal peritoneum
IIIG2	Metastasis to the pelvic or para-aortic lymph nodes or both ^g
IIIC1	Metastasis to the pelvic or para-aortic lymph nodes
IIIC2	Metastasis to the pelvic lymph nodes
IIIC3	Metastasis to para-aortic lymph nodes up to the renal veins, with or without metastasis to the pelvic lymph nodes
IIIC4	Metastasis to the bladder, rectum, and/or fallopian tube and/or distant metastases
Stage IV	Spread to the bladder, rectum, and/or fallopian tube and/or distant metastases
IVA	Invasion of the bladder, rectum and/or the fallopian tube metastases
IVB	Distant peritoneal metastases beyond the pelvic
IVC	Distant metastases, including metastases to any other or more distant lymph nodes about the renal veins, lungs, liver, brain, or bone

● 組織型/histological typeがI, II期では決定因子となる

● 尿管侵襲LVSIがI, II期では決定因子となる

● リンパ節転移がmicroとmacroに分けられる

● 分子遺伝学的分類がI, II期に適用される

FIGO staging of endometrial cancer: 2023

Int J Gynecol Obstet. 2023;001:1-12.

- 組織型/histological typeがI, II期では決定因子となる：Non-aggressive tumorとaggressive tumorに大別される。Non-aggressive tumorに類内膜癌G1/2が、Aggressive tumorには漿液性癌、類内膜癌G3、明細胞癌、未分化癌、混合癌、中腎様腺癌・胃腸管型粘液癌・癌肉腫が含まれる。
- 尿管侵襲LVSIがI, II期では決定因子となる：LVSI 0をnegative, <5をfocal, ≥5をsubstantial/extensiveとする。
- リンパ節転移がmicroとmacroに分けられる：他の腫瘍と同様に、micro <2mm, macro ≥2mmと定義される。
- 分子遺伝学的分類がI, II期に適用される (組織型やLVSIの有無に関わらない)：POLEmutが証明された場合はIAM_{POLEmut}として (downstagingを意味する)、p53mutが証明された場合はIIC_{m_p53abn}として扱う (upstagingを意味する)。「POLEmut vs. p53mut」の場合はPOLEmutが、「MMRd vs. p53mut」に対してはMMR-dが有意とされる。

非上皮性腫瘍/間葉系腫瘍

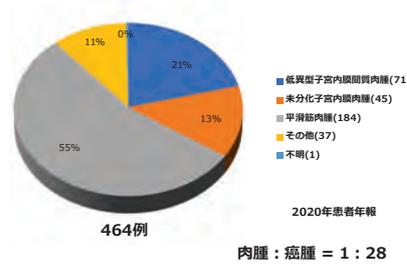
WHO classification of tumours of the uterine corpus

<p>Endometrial epithelial tumours and precursors</p> <ul style="list-style-type: none"> Atypical hyperplasia of the endometrium Endometrioid adenocarcinoma NOS POL-UL-tramutated endometrioid carcinoma Mismatch repair-deficient endometrioid carcinoma p53-mutant endometrioid carcinoma No specific molecular profile (NSMP) endometrioid carcinoma Serous carcinoma NOS Clear cell adenocarcinoma NOS Carcinoma, undifferentiated, NOS Mixed cell adenocarcinoma Mesonephric adenocarcinoma Squamous cell carcinoma NOS Mucinous carcinoma, intestinal type Mesonephric-like adenocarcinoma Carcinosarcoma NOS 	<p>Smooth muscle tumour of uncertain malignant potential</p> <ul style="list-style-type: none"> Epithelioid smooth muscle tumour of uncertain malignant potential Myxoid smooth muscle tumour of uncertain malignant potential Spindle smooth muscle tumour of uncertain malignant potential Metastasizing leiomyoma Leiomyosarcoma NOS Spindle leiomyosarcoma Epithelioid leiomyosarcoma Myxoid leiomyosarcoma Endometrial stromal nodule Endometrial stromal sarcoma, low grade Endometrial stromal sarcoma, high grade Undifferentiated sarcoma Uterine tumour resembling ovarian sex cord tumour Perivascular epithelioid tumour Perivascular epithelioid tumour, malignant Inflammatory myofibroblastic tumour Epithelioid myofibroblastic sarcoma
<p>Tumour-like lesions</p> <p>間葉系腫瘍</p> <p>Mesenchymal tumours specific to the uterus</p> <ul style="list-style-type: none"> Leiomyoma NOS Lipoleiomyoma Leiomyoma, apoplectic Leiomyoma, hydropic Dissecting leiomyoma Cellular leiomyoma Myxoid leiomyoma Epithelioid leiomyoma Symplocytic leiomyoma Leiomyomatosis NOS Intravenous leiomyomatosis 	<p>Mixed epithelial and mesenchymal tumours</p> <ul style="list-style-type: none"> Adenomyoma NOS Atypical polypoid adenomyoma Adenosarcoma <p>Miscellaneous tumours</p> <ul style="list-style-type: none"> Primitive neuroectoderm Germ cell tumour NOS Yolk sac tumour NOS Mature teratoma NOS Immature teratoma NOS <p>上皮性・間葉性混合腫瘍</p>

間葉性腫瘍 Mesenchymal tumors

- 平滑筋腫** Leiomyoma NOS
 - 奇形核を伴う平滑筋腫 Leiomyoma with bizarre nuclei
 - 活動性核分裂型平滑筋腫 Mitotically active leiomyoma
 - 水腫状平滑筋腫 Hydroptic leiomyoma
 - 卒中性平滑筋腫 Apoplectic leiomyoma
 - 脂肪平滑筋腫 Lipoleiomyoma
 - 類上皮平滑筋腫 Epithelioid leiomyoma
 - 類粘液平滑筋腫 Myxoid leiomyoma
 - 解離性(胎盤分葉状)平滑筋腫 Dissecting (cotyledonoid) leiomyoma
 - 平滑筋腫症 Leiomyomatosis NOS
 - 静脈内平滑筋腫症 Intravenous leiomyomatosis
 - 転移性平滑筋腫 Metastasizing leiomyoma
- 悪性度不明な平滑筋腫 Smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP)**
- 平滑筋肉腫 Leiomyosarcoma NOS**
 - 紡錘細胞型平滑筋肉腫 Spindle leiomyosarcoma
 - 類上皮平滑筋肉腫 Epithelioid leiomyosarcoma
 - 類粘液平滑筋肉腫 Myxoid leiomyosarcoma
- 子宮内膜間質腫瘍と関連病変 Endometrial stromal and related tumors**
 - 子宮内膜間質結節 Endometrial stromal nodule
 - 低悪性度子宮内膜間質肉腫 Low-grade endometrial stromal sarcoma
 - 高悪性度子宮内膜間質肉腫 High-grade endometrial stromal sarcoma
 - 未分化子宮肉腫 Undifferentiated uterine sarcoma
- その他の間葉性腫瘍 Miscellaneous mesenchymal tumors**
 - 卵巣性索腫瘍に類似した子宮腫瘍 Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor (UTROSTCT)
 - 血管周囲膜上皮細胞腫瘍 Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa)
 - 炎症性筋線維芽細胞腫瘍 Inflammatory myofibroblastic tumor
- 上皮性・間葉性混合腫瘍 Mixed epithelial and mesenchymal tumors**
 - 腺筋腫 Adenomyoma NOS
 - 異型ポリープ状腺筋腫 Atypical polypoid adenomyoma
 - 腺肉腫 Adenosarcoma
- その他の腫瘍 Miscellaneous tumors**
 - アデノマトイド腫瘍 Adenomatoid tumor
 - 原始神経外胚性腫瘍 Primitive neuroectodermal tumors NOS
 - 胚細胞腫瘍 Germ cell tumors NOS

子宮肉腫：組織型頻度



平滑筋肉腫：247(53.2%)
(I:138, II:23, III:28, IV:58)

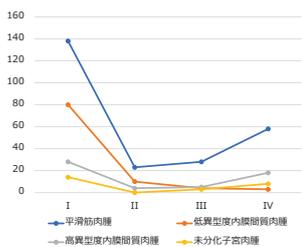
低悪性度内膜間質肉腫：97(20.9%)
(I:80, II:10, III:4, IV:3)

高悪性度内膜間質肉腫：55(11.9%)
(I:28, II:4, III:5, IV:18)

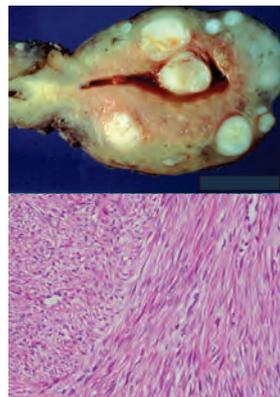
未分化子宮肉腫：25(5.4%)
(I:14, II:0, III:3, IV:8)

横紋筋肉腫：4(0.9%)
その他：30(6.5%)
不明：1(0.2%)

癌腫：13,113(96.6%) + 肉腫：464(3.4%) = 13,577



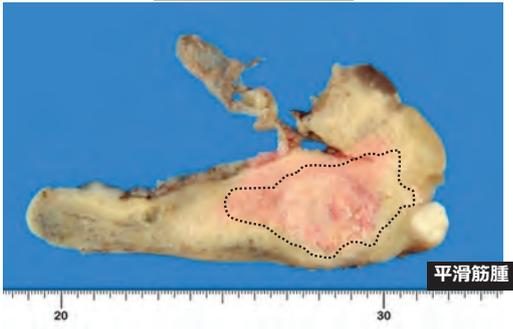
癌腫：96.6% (13,113) + 肉腫：3.4%(464) = 13,577



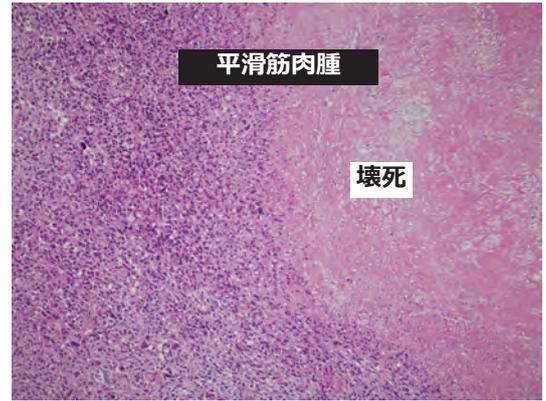
平滑筋腫 Leiomyoma NOS

- 富細胞性平滑筋腫 Cellular**
- 奇形核を伴う平滑筋腫 with bizarre nuclei**
- 活動性核分裂型平滑筋腫 Mitotically active**
- 水腫状平滑筋腫 Hydroptic**
- 卒中性平滑筋腫 Apoplectic**
- 脂肪平滑筋腫 Lipoleiomyoma**
- 類上皮平滑筋腫 Epithelioid**
- 類粘液平滑筋腫 Myxoid**
- 解離性(胎盤分葉状)平滑筋腫 Dissecting (cotyledonoid)**
- 平滑筋腫症 Leiomyomatosis**
- 静脈内平滑筋腫症 Intravenous**
- 転移性平滑筋腫 Metastasizing**

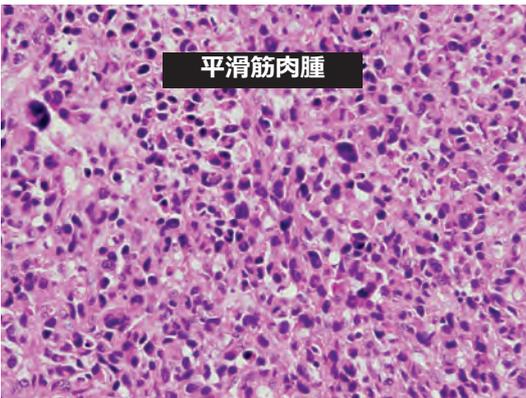
平滑筋肉腫



平滑筋肉腫



平滑筋肉腫



子宮内膜症

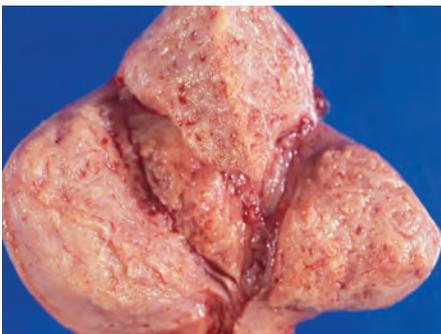
異所性に内膜組織が存在することで、様々な病態を呈する

症状：月経困難症・腹痛

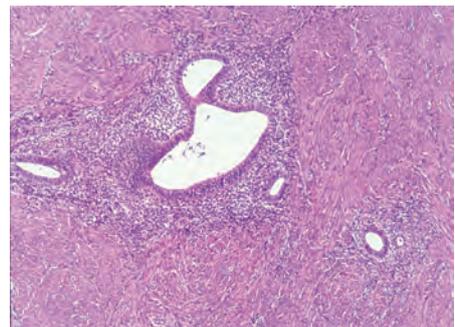
好発部位：子宮・卵巣・腹膜・リンパ節

腺筋症

卵巣（チョコレート嚢胞）：癌の発生源となる
稀に漿膜下（癌との鑑別）・肺（気胸の原因となる）



腺筋症：“子宮筋層子宮内膜症”



腺筋症：“子宮筋層子宮内膜症”

“Adenomyosis ≡ Endometrial diverticulosis”

腺筋症≡内膜憩室症



- 解剖学的・組織学的違い
- 月経周期との連動性
- HPV感染暴露・非暴露

女と男の違い

女性生殖器 vs. 男性生殖器

骨盤内・腹腔内環境の違い

第133回細胞検査士養成講習会

杏林大学

女性生殖器・子宮の病理

2週間、頑張ってください

2024年7月14日 (日)

埼玉医科大学国際医療センター病理診断科

安田政実 Yasuda Masanori

2024年7月14日（日）
細胞検査士養成講義

婦人科腫瘍の診断と治療

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室
西尾 浩
nishio@z3.keio.jp

がんの治療法

- 手術
- 化学療法
- 放射線療法
- 免疫療法
- 緩和医療

子宮頸部腫瘍の進行期と治療法



手術は低侵襲でかつロボットで行う時代



<https://www.oricon.co.jp/news/2111207/full/>



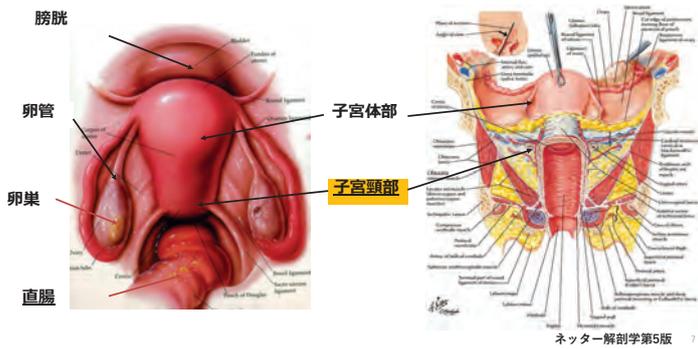
Today's talk

- 子宮頸部異形成と子宮頸がんの疫学
- 子宮頸がんの原因
- 診断方法
- 治療法
- 卵巣がんと子宮体がん

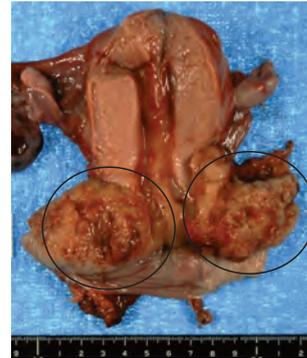
Today's talk

- 子宮頸部異形成と子宮頸がんの疫学
- 子宮頸がんの原因
- 診断方法
- 治療法
- 卵巣がんと子宮体がん

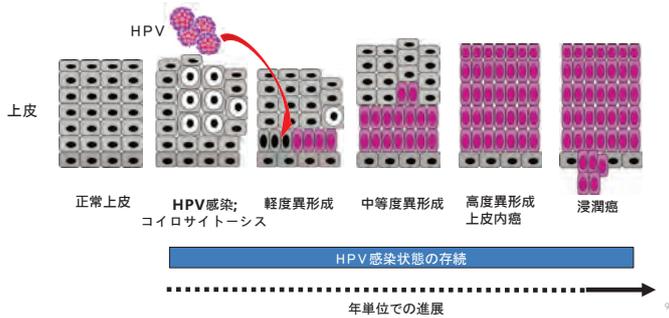
子宮頸部の解剖



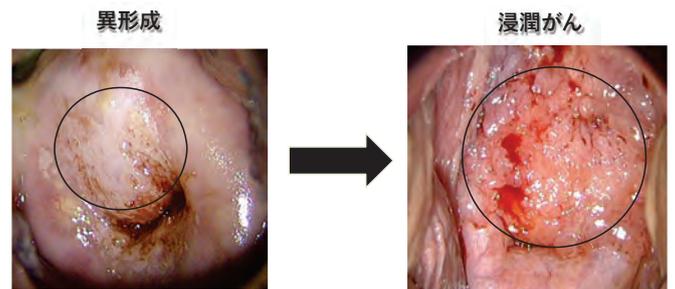
肉眼的浸潤癌



子宮頸部扁平上皮病変の進展



子宮頸部扁平上皮病変の進展



子宮頸部腫瘍の好発年齢

- 30-40歳代に最もおきやすい
- 浸潤癌のピークは30後半-40歳前半
- AYA世代 (Adolescent & Young Adult : 思春期・若年成人, 15-39歳) に発生しやすい

15-39歳女性における子宮頸がんの占める割合

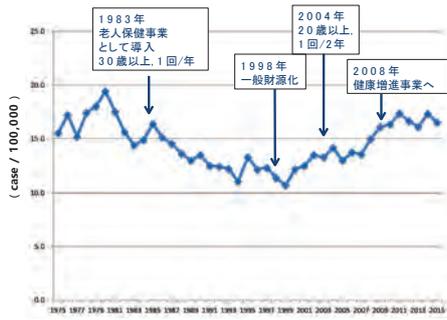
●罹患率が高いがん種は順に[全がんに占める割合]*

	1位	2位	3位	4位	5位
0~14歳 (小児)	白血病 [38%]	脳腫瘍 [16%]	リンパ腫 [9%]	胚細胞腫瘍・性腺腫瘍 [8%]	神経芽腫 [7%]
15~19歳	白血病 [24%]	胚細胞腫瘍・性腺腫瘍 [17%]	リンパ腫 [13%]	脳腫瘍 [10%]	骨髄腫 [9%]
20~29歳	胚細胞腫瘍・性腺腫瘍 [16%]	甲状腺がん [12%]	白血病 [11%]	リンパ腫 [10%]	子宮頸がん [9%]
30~39歳	女性乳がん [22%]	子宮頸がん [13%]	胚細胞腫瘍・性腺腫瘍 [8%]	甲状腺がん [8%]	大腸がん [8%]

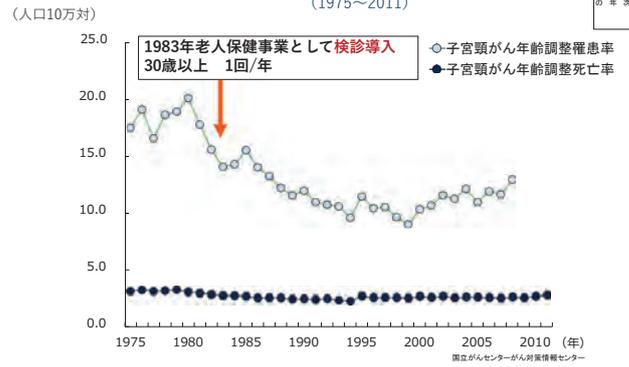
プレエンターノート
2024.06.10 21:46:59
30代では子宮頸がんの罹患率は乳がんに次いで第2位

国立がん研究センター・がん対策情報センター統計

子宮頸がん検診と子宮頸がん年齢調整罹患率の年次推移 (1975-2015)



子宮頸がんの年齢調整罹患率・死亡率の推移 (1975~2011)

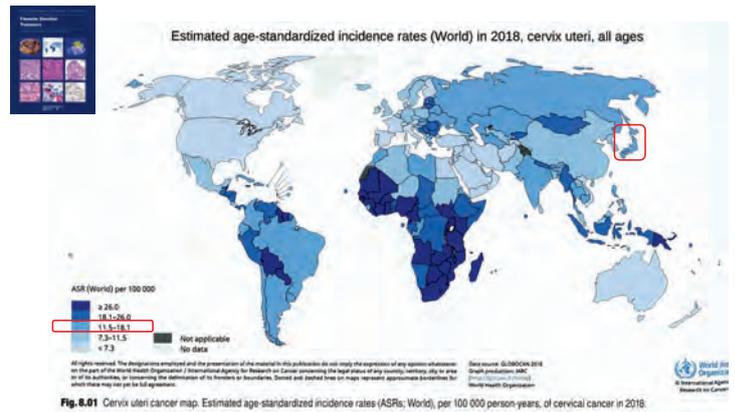
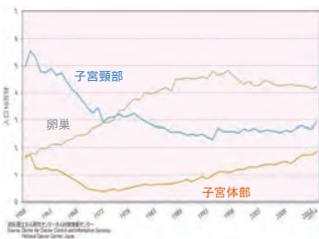


子宮頸がんを含む婦人科がんの罹患率・死亡率年次推移

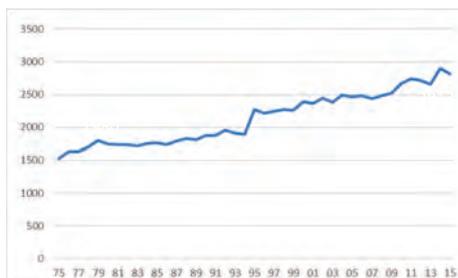
年齢調整罹患率



年齢調整死亡率



子宮頸癌の死亡数

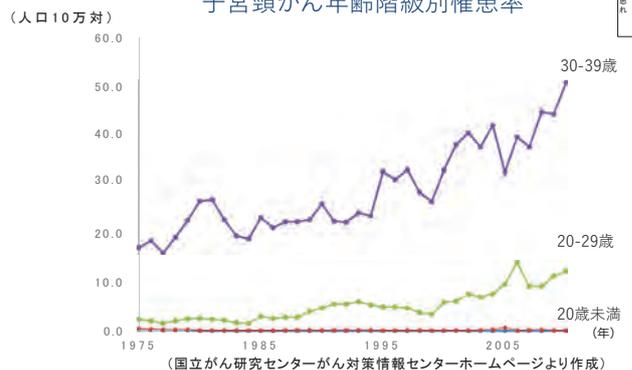


(国立がん研究センターがん対策情報センターHPより作成)

子宮頸癌の死亡数は一貫して増加している

2014.06.16 21:47:01
 子宮頸癌の死亡数は、2015年の子宮頸癌の死亡数は2610人で、ちょうど1年間の交差点で、ほぼ同数の死亡数です。

子宮頸がん年齢階級別罹患率

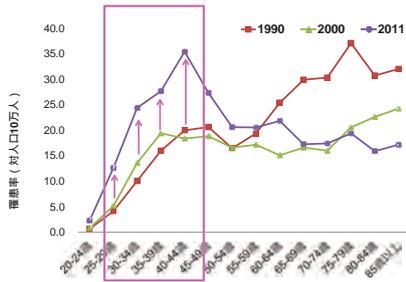


(国立がん研究センターがん対策情報センターホームページより作成)

2014.06.16 21:47:01
 子宮頸癌の年齢階級別罹患率は、20歳未満の年齢層で最も低く、20歳以上の年齢層で最も高くなっています。

2014.06.16 21:47:01
 年齢階級別の子宮頸癌罹患率は、20歳未満の年齢層で最も低く、20歳以上の年齢層で最も高くなっています。

年代別の子宮頸がん罹患率の推移



国立がん研究センターがん対策情報センター統計

ポイント
2016年12月14日
1990年・2000年・2011年での子宮頸がんの罹患率の推移
2011年では子宮頸がんの罹患率が上昇している。若年層がんの割合も

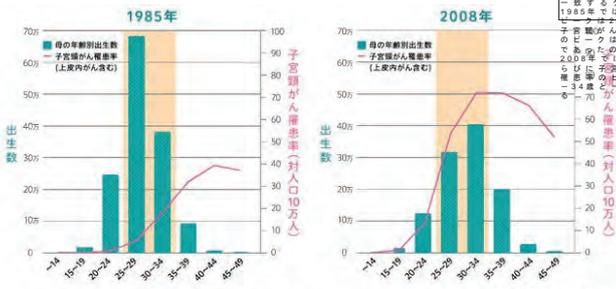
本邦における晩婚化と晩産化



内閣府 平成30年度版少子化対策白書

ポイント
2016年12月14日
本邦での晩婚化・晩産化の傾向を示す
2016年での平均初婚年齢は29.4歳、第1子平均出産年齢は30.7歳であり、これらの年齢は子宮頸がんの罹患率の高い年齢(世代)と一致する

年齢別出生数と子宮頸がん罹患率



厚生労働省人口動態統計 国立がん研究センターがん対策情報センター 地域がん登録全国推計によるがん罹患データ(1975年~2008年)より作成

ポイント
2016年12月14日
年齢別出生数のピークは20-24歳、子宮頸がん罹患率のピークは40-44歳である。2008年では出生数なると子宮頸がんの罹患率のピークは30-34歳と一致している

子宮頸がん疫学のまとめ

- 浸潤がんは年間約10,000人が罹患
上皮内がんを含むと年間約30,000人が罹患
- 日本では年間に2,800人が浸潤子宮頸がんによって死亡
- 罹患率の増加傾向・若年化傾向にある
- 結婚年齢の高齢化に伴い、妊娠と出産の世代と重なるため、妊娠を維持した治療法を考慮する

Today's talk

- 子宮頸部異形成と子宮頸がんの疫学
- 子宮頸がんの原因
- 診断方法
- 治療法
- 卵巣がんと子宮体がん

子宮頸部腫瘍の原因と初発症状

発生原因

子宮頸部へのヒトパピローマウイルス (**human papillomavirus: HPV**) 感染により発生

初発症状

接触出血などの不正性器出血
初期は無症状→**子宮頸がん検診**で発見

子宮頸癌の原因としての HPV (Human papillomavirus)



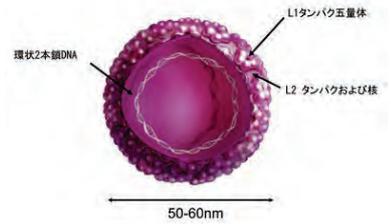
ハラルド・ツア・ハウゼン博士 (独)

1983年 子宮頸癌からHPV16を検出
1984年 子宮頸癌からHPV18を検出

子宮頸癌がHPV感染に起因することを報告し、
2008年にノーベル生理学・医学賞を受賞

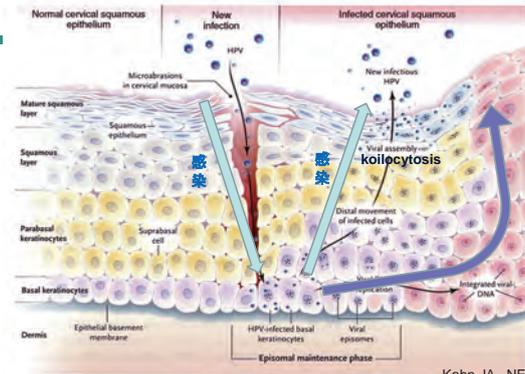
HPV (Human Papilloma Virus)

- 正20面体
- 環状2本鎖DNAウイルス/8000塩基
- パポウイルス科
パピローマウイルス属
- 150種以上の“型 (タイプ)”



プレゼンターノート
2024.06.10 21:47:02
このスライドに感染する病原体に大別

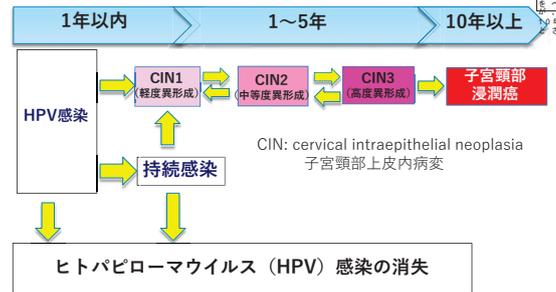
子宮頸部におけるHPVのライフサイクル



Kahn JA - NEJM 2009

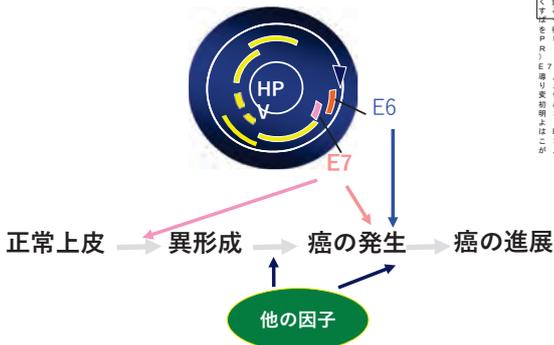
HSIL
腫瘍性増殖
核異型
mitosis

子宮頸がん発症の自然史



プレゼンターノート
2024.06.10 21:47:02
子宮頸癌はパピローマウイルスから発生する CIN1, 2, 3を経て発生します。10年以上を要する場合があります。

HPVの感染と発がんのメカニズム

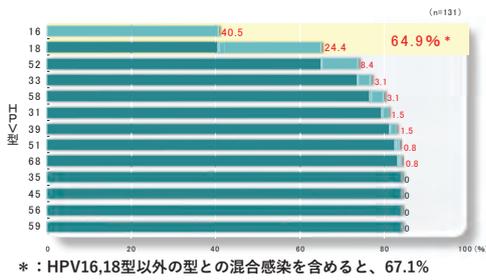


プレゼンターノート
2024.06.10 21:47:02
ウイルスは宿主細胞に侵入し、E6とE7タンパク質を産生する。E6はp53を分解し、E7はRbを分解する。これにより、細胞増殖の抑制が解除され、癌化リスクが高くなる。

HPVの型

- 発癌性のある高リスク型と低リスク型に分類される
高リスク型：16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, など
低リスク型：6, 11など
- HPV 16,18,31,33,35,45,52,58型の8型は特に癌化リスクが高いとされる。

本邦における子宮頸がんのHPV型別分布



* : HPV16,18型以外の型との混合感染を含めると、67.1%
 【対象】 検診または治療のため外来を受診した女性2,282人のうち、浸潤性子宮頸癌と診断された人 (n=140)
 【方法】 PCRによりHPVの検出および型別判定を行った。

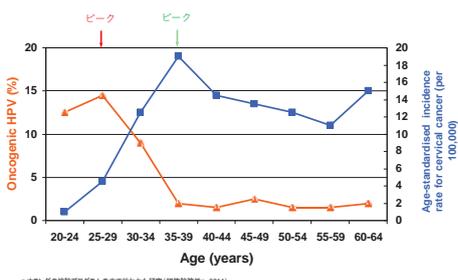
Onishi M et al. Cancer Sci 2009;100(7):1312-1316

HPVは多種の癌においても発癌に関与する

部位	男女計		男性		女性			
	HPV陽性率	HPV16/18陽性割合	全症例数	HPV陽性数	HPV16/18陽性数	全症例数	HPV陽性数	HPV16/18陽性数
子宮頸部	100%	70%	-	-	-	49,200	49,200	34,900
陰・外陰	40%	63%	-	-	-	40,000	16,000	12,800
陰茎	40%	80%	26,300	10,500	6,600	-	-	-
肛門	90%	92%	14,500	13,000	12,000	15,900	14,300	13,100
口腔	3%	95%	175,900	5,200	5,000	98,400	2,900	2,800
中咽頭	12%	89%	42,500	5,100	4,500	9,600	1,100	1,000

Parkin DM et al. Vaccine 2006; 24: 53/11-25

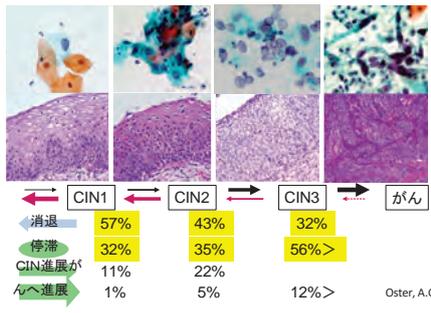
子宮頸がん年齢階級別罹患率とHPV



HPV感染の罹患率のピークと子宮頸癌の罹患率のピークは約10年の開きがある

Age-specific incidence HPV infection precedes cervical cancer by some decades. The age-specific incidence rate (ASIR) of cervical cancer shows a bimodal incidence curve with a peak in the 35-39 year age group followed by a plateau or smooth increase. In the Netherlands, as shown in this slide, the age-specific cross-sectional prevalence of high-risk HPV (%) clearly peaks before the age-specific incidence rate (1/105) of cervical cancer. Note: The bimodal incidence curve shown here is not observed everywhere. Reference: Bosch FX et al. J Clin Pathol 2002; 55: 244-65.

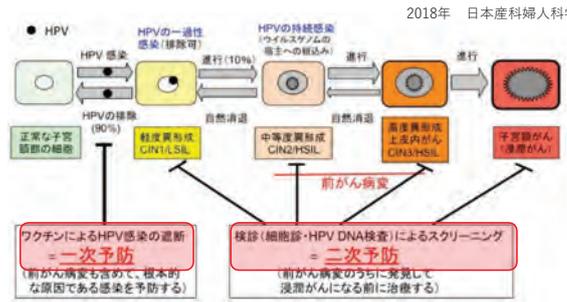
CINは「がん」に進展することも、消失することもある



Abnormal cytological findings The USA has a relatively well implemented screening system. It costs over \$6 billion a year, but even so it does not cover the entire female population. According to one report, 34.5% of the female US population is screened annually, 25.3% is screened biennially, 10.5% is screened triennially, 11% each is screened about every 5 years or every 10 years, and 7.5% is never screened. This means that up to 50 million women a year are being taken and around 3.5 million women are having the stress and anxiety of the need for follow-up. The pyramid of positive cytology results - from mild abnormalities up to confirmation of invasive cervical cancer - is shown here to give an idea of the numbers involved. Two million women a year are reported as having low-grade dysplasia, 300,000 have high-grade dysplasia and 15,000 have invasive cervical cancer. In the US, screening accounts for a cost of 6 billion US dollars every year. This slide was provided courtesy of Schiller JT with thanks (presented at ICAAC, 2000). Reference: Schiller JT et al. Nier Rev Microbiol 2004; 2: 343-7. Oster, A.G. IJG 1999; 186:1020-1022. Available at: <http://www.ijg.com/ijg1861020.html>

予防と検診について

HPV感染から子宮頸がんまでの進展仮定と予防戦略



9価HPVワクチンは、子宮頸癌の90%以上を予防する効果があるが、日本ではようやく2021年2月に承認された。

全世界的な公衆衛生上の問題：子宮頸がんの排除

World Health Organization

http://womensaf.org/wp-content/uploads/2019/05/2-WHO-slides-6May_GFWebex_CxCaElimination-short.pdf
2019年5月2日 公表

2018年5月：WHO事務局長が子宮頸がんの排除のための行動を呼びかけた

全世界的な公衆衛生上の問題：子宮頸がんの排除

ELIMINATION OF CERVICAL CANCER AS A GLOBAL PUBLIC HEALTH PROBLEM

MAY 2018: WHO DIRECTOR-GENERAL'S CALL TO ACTION TO ELIMINATE CERVICAL CANCER

http://womensaf.org/wp-content/uploads/2019/05/2-WHO-slides-6May_GFWebex_CxCaElimination-short.pdf
2019年5月2日 公表

2019年1月：第114回WHO理事会

70カ国以上が、WHO事務局が以下を策定する決定を支持した。

子宮頸がんの排除に向けた世界的戦略

注：感染性疾患の用語について

- Elimination: 感染性疾患をワクチンなどで特定地域で排除することだが、麻疹の様に海外からの移入などで流行が起こる可能性がある状態
- Eradication: 病原菌やウイルスを完全に排除し根絶すること。天然痘が1例。

2語を区別する適切な日本語がないので、この翻訳ではEliminationを**排除**と訳す。

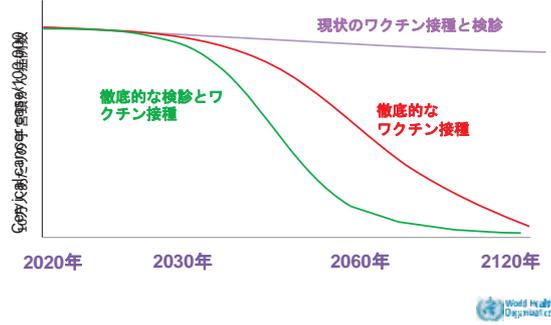
World Health Organization

WHOの提唱する子宮頸がんの排除のための生涯にわたる対策

一次予防	二次予防	三次予防と緩和ケア
9-14歳の少女に対して ・HPVワクチン接種 少年少女に対して、適宜 ・確証に基く情報とたばこの使用についての注意 ・年齢と文化に合わせた性教育 ・性的に活発になる時期にはコンドームの適切な使用 ・男子への包皮環切術	30歳以上の女性に対して ・「検診と治療」二回の受診で行う方法 ・ハイリスクのHPVタイプのための（その場で手軽に実施可能な）迅速HPVテスト ・検出ですぐに治療を行う ・検診のその場で治療をする	どんな年齢でもすべての女性に必要な ・浸潤がんへの治療 ・手術 ・放射線治療 ・化学療法 ・緩和ケア

World Health Organization

CERVICAL CANCER 子宮頸がんの排除 FRAMEWORK 介入方法ごとの経過の予想



THE ARCHITECTURE TO ELIMINATE CERVICAL CANCER: 子宮頸がんの排除のための構造

描いているもの：子宮頸がんのない世界

閾値（排除の基準）：すべての国で子宮頸がんの罹患率が4/100,000人年より少なくなる

2030年の介入目標

- 90%** 少女が15歳までに既定のHPVワクチン接種を受けること
- 70%** 女性が35歳と45歳の時に感染性の高い子宮頸がん検診を受けること
- 90%** 子宮頸部病変を指摘された女性が治療とケアを受けること

SDGs 2030 (Sustainable Development Goals 2030) の項目3.4では、子宮頸がんの死亡率を2030年までに30%減らすことを目標にしている。

2030年の目標と排除の閾値は、モデリングの結果とWHOの承認プロセスに応じて改訂される可能性があります。

World Health Organization

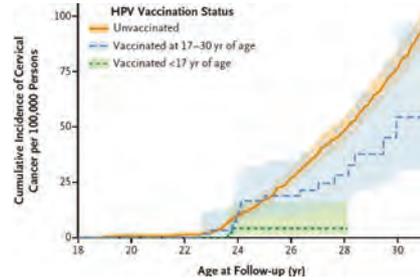
HPVワクチンの種類

種類	対象型 (赤字が子宮頸がんに関連するHPV型)	
2価ワクチン	HPV 16,18	子宮頸がんの約70%をカバー
4価ワクチン	HPV 16,18, 6,11	
9価ワクチン	HPV 16,18,31,33,45,52,58, 6,11	子宮頸がんの約90%をカバー

※HPV6,11型は尖圭コンジローム（良性疾患）の原因ウイルス

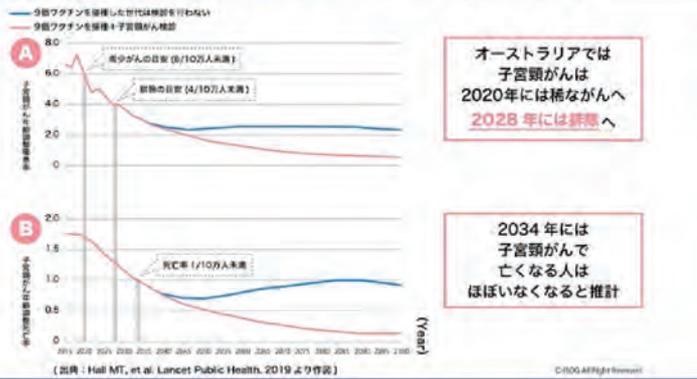
HPVワクチンには3種類あり、日本では2価ワクチンが主流である。2価ワクチンは子宮頸がんの原因となるHPV16型と18型をカバーし、子宮頸がんの約70%を予防する。4価ワクチンはさらに6型と11型を追加し、子宮頸がんの約70%と尖圭コンジロームの原因ウイルスをカバーする。9価ワクチンはさらに31型、33型、45型、52型、58型を追加し、子宮頸がんの約90%と尖圭コンジロームの原因ウイルスをカバーする。

HPVワクチンの子宮頸がん予防効果



-Lei et al. NEJM. 2020

図10 オーストラリアにおける子宮頸がんの年間調整罹患率と死亡率の推移の計算



日本産科婦人科学会HPより

全年齢のHPV ワクチン接種率(2014-2016)

90%の接種率は実現可能であるが、多くの国で大きく下回る

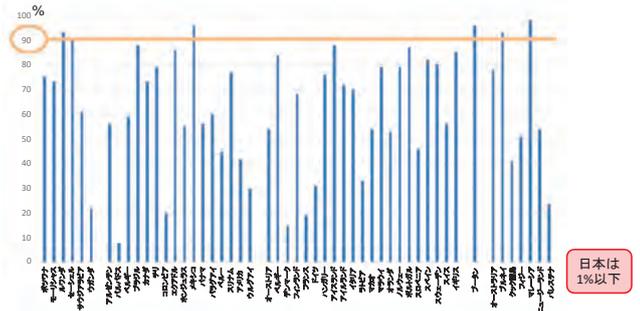
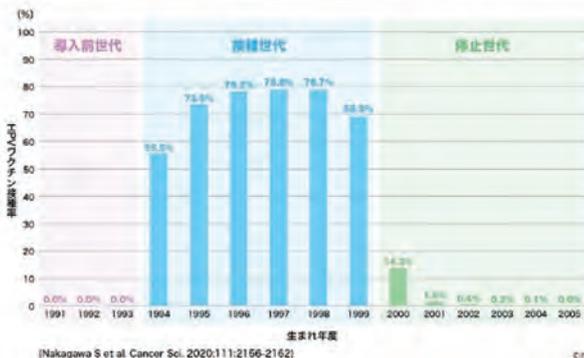


図15 生まれ年度ごとのHPVワクチン接種率
地域保健・健康増進事業報告および問診調査から算出



“失われた8年間”のHPVワクチン接種対象者

8年間のHPVワクチン接種空白の時代を経て、2022年4月から、HPVワクチン接種の勧奨が再開された。

HPVワクチン接種機会を逸した女性の年齢は、**今年2023年で18～27歳**である。

まさにキャッチアップ接種対象者は26歳までとされているが、上記女性はまさにこの**キャッチアップ接種対象に値する年齢**である。

公費でHPV検査が受けられる3年間の限定的措置の間には是非機会を逸さずワクチン接種を受けていただくよう啓発していく必要がある。

厚生労働省のHP

ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンの接種を逃した方へ～キャッチアップ接種のご案内～

厚生労働省より、HPVワクチン接種機会を逸した方へのキャッチアップ接種の案内が発表されています。

キャッチアップ接種の対象者は、2022年4月以降に接種機会を逸した18～27歳の女性です。この年齢の女性は、HPVワクチン接種機会を逸した可能性があります。ぜひこの機会に接種を受けてください。

接種場所は、HPVワクチン接種機会を逸した方への接種会場（※）です。

※ HPVワクチン接種については、「HPVワクチン接種のご案内」をご覧ください。

「指針」に定められたわが国の子宮頸がん検診

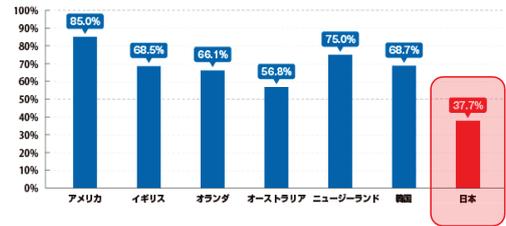
202102子宮頸癌検
診フォーラム資料
森定徹先生 より

現在わが国で地域住民検診として推奨されている
子宮頸がん検診は、子宮頸部細胞診による検診です。

対象	・20歳以上の女性全員
検診間隔	・2年間(24ヶ月)に1回の頻度
細胞診判定	・ベセスダシステム
精密検査	・CIN分類

がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針

世界各国の子宮頸がん検診の受診率



20-69歳女性の子宮頸がん検診受診割合(2013年)
(出典): OECD, OECD Health Data 2013, June 2013

子宮頸がん検診の実施成績 (地域保健・健康増進事業報告)

プレゼンテーション
2024.06.10 21:47:10
こちらは2010年度以降の子宮頸がん検診の実施成績です。この図表は、要精検率はだいたい1.4-2.4%、精密検査率は64.3-75.4%、がん発見率は0.04-0.08%、陽性反応率は5.32-6.81%を推移しています。

	2010年度	2011年度	2012年度	2013年度	2014年度	2015年度	2016年度
受診者数(人)	4,275,409	4,666,826	4,498,602	4,495,526	4,448,311	4,715,280	4,360,694
要精検者数(人)	60,866	76,086	79,306	85,191	86,928	99,925	84,713
要精検率	1.42%	1.63%	1.76%	1.90%	1.96%	2.41%	1.94%
精検受診者数(人)	39,111	50,333	53,945	59,366	61,218	72,446	63,892
精検受診率	64.3%	66.2%	68.0%	69.7%	70.4%	72.5%	75.4%
がん発見数(人)	3,239	3,749	3,454	3,312	2,968	1,951	1,531
がん発見率	0.076%	0.080%	0.077%	0.074%	0.067%	0.041%	0.035%
陽性反応率	5.32%	4.93%	4.36%	3.89%	3.41%	1.95%	1.81%

※ 精密検査受診の有無別人数については、計数不詳の市区町村があるため、要精検者数と一致しない場合があります。

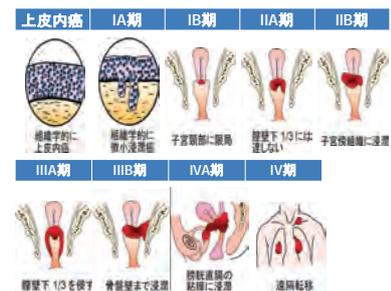
HPVのまとめ

- HPVの持続感染から異形成、がんと進展するが異形成の段階では消失する場合もある
- 子宮頸部上皮内病変から浸潤癌では病変が進行するにつれてHPV 16, 18型の割合が高い
- ワクチンによる感染予防と検診による発見が重要
- 現在9価ワクチンが開発され予防が可能となっている

Today's talk

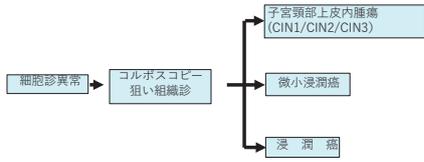
- 子宮頸部異形成と子宮頸がんの疫学
- 子宮頸がんの原因
- 診断方法
- 治療法
- 卵巣がんと子宮体がん

子宮頸がんの臨床進行期



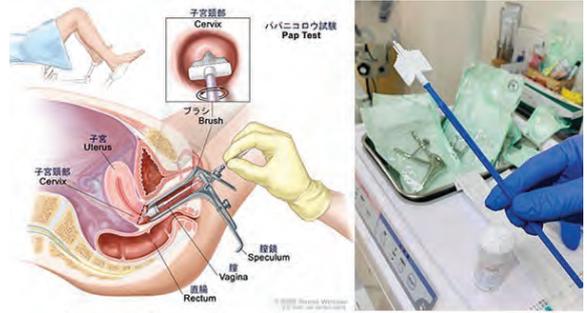
プレゼンテーション
2024.06.10 21:47:10
臨床進行期がIB1期で腫瘍の大きさが2cmを超えると子宮頸がんの疑いとなる。

診断の流れ



基本的に無症状なので子宮頸がん検診にて細胞診異常を指摘される場合が多い。精密検査としてコルポスコピーを行い、所見のある部位の「狙い組織診」を行う。

細胞診採取の注意点



検査は、腔の中に器具を挿入します

子宮頸がん検査で使うブラシ

56

子宮頸部の細胞診採取器具

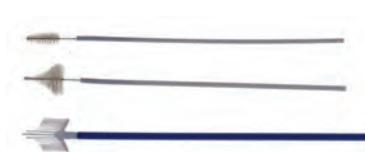
クスコ式膣鏡



コルポスコピーを行う時は黒を使用する

57

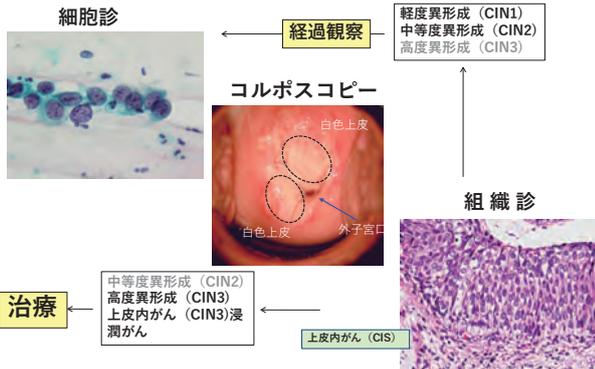
子宮頸部の細胞診採取器具



ゆっくりと5回転

58

子宮頸部病変診断の流れ



コルポスコピー

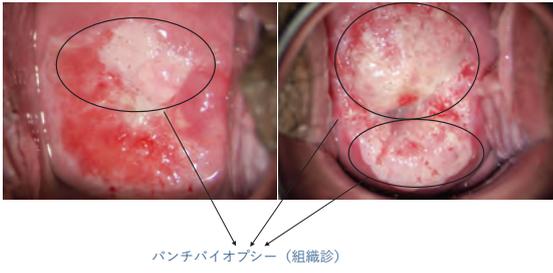


酢酸加工

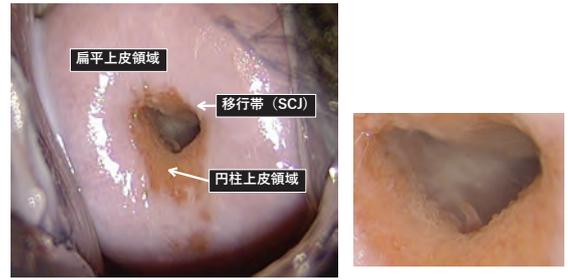


61

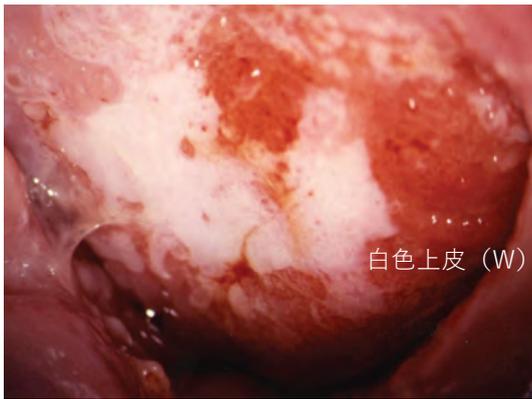
コルポスコピー：白色上皮を見逃さない



正常所見



63



64



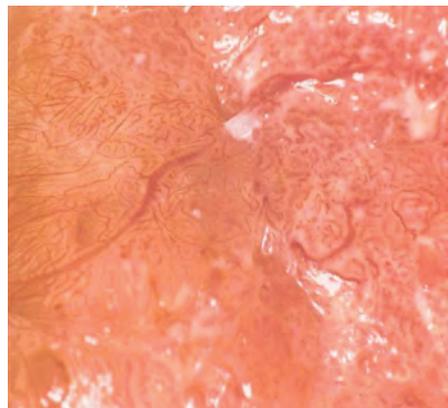
65

浸潤癌



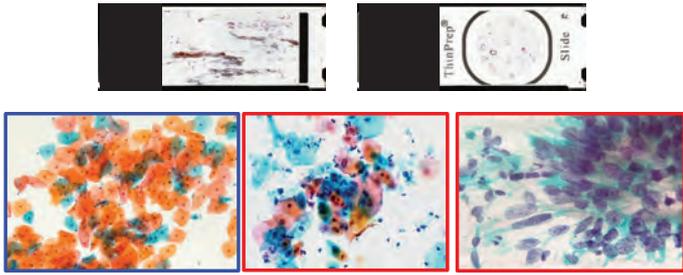
66

異型血管



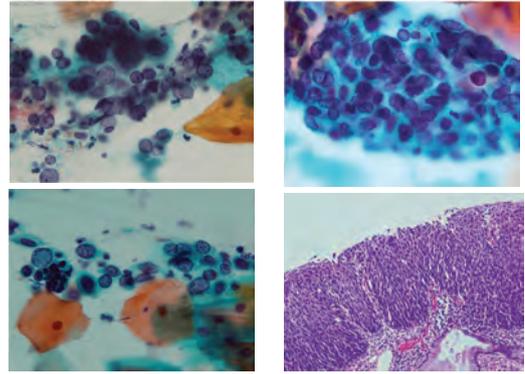
67

細胞診の所見



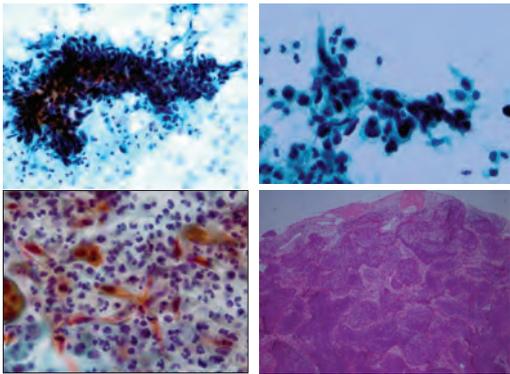
68

CIN3(上皮内癌)



69

浸潤癌



70

子宮頸癌の組織型

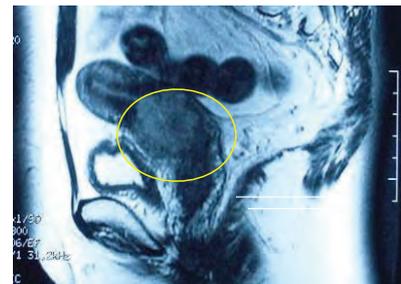


Squamous epithelial tumours	
Squamous metaplasia	
Atrophy	
Condyloma acuminatum	
8077/0 Low-grade squamous intraepithelial lesion	
8077/0 Cervical intraepithelial neoplasia, grade I	
8077/2 High-grade squamous intraepithelial lesion	
8077/2 Cervical intraepithelial neoplasia, grade 2	
8077/2 Cervical intraepithelial neoplasia, grade 3	
8085/3 Squamous cell carcinoma, HPV-associated	
8086/3 Squamous cell carcinoma, HPV-independent	
8070/3 Squamous cell carcinoma NOS	
Glandular tumours and precursors	
Endocervical polyp	
Müllerian papilloma	
Nabothian cyst	
Tumef. clusters	
Microglandular hyperplasia	
Lobular endocervical glandular hyperplasia	
Diffuse lamellar endocervical hyperplasia	
Mesonephric remnants and hyperplasia	
Arias-Stella reaction	
Endocervicosis	
Tuboendometrial metaplasia	
Ectopic prostate tissue	
9140/2 Adenocarcinoma in situ, NOS	
8483/2* Adenocarcinoma in situ, HPV-associated	
8484/2* Adenocarcinoma in situ, HPV-independent	
9140/3 Adenocarcinoma NOS	
8483/3* Adenocarcinoma, HPV-associated	
8482/3 Adenocarcinoma, HPV-independent, gastric type	
8310/3 Adenocarcinoma, HPV-independent, clear cell type	
9110/3 Adenocarcinoma, HPV-independent, mesonephric type	
8484/3* Adenocarcinoma, HPV-independent, NOS	
5282/3 Endometrioid adenocarcinoma NOS	
8980/3 Carcinosarcoma NOS	
8560/3 Adenosquamous carcinoma	
8430/3 Mucopidermoid carcinoma	
9086/3 Adenoid basal carcinoma	
8020/3 Carcinoma, undifferentiated, NOS	
Mixed epithelial and mesenchymal tumours	
8932/0 Adenomyoma NOS	
Mesonephric-type adenomyoma	
Endocervical-type adenomyoma	
Adenosarcoma	
8933/3 Adenosarcoma	
Germ cell tumours	
9064/0 Germ cell tumour NOS	
9080/0 Mature teratoma NOS	
9064/0 Dermoid cyst NOS	
9071/3 Endodermal sinus tumour	
9071/3 Yolk sac tumour NOS	
9100/3 Choriocarcinoma NOS	

診断に用いられる検査

- 内診、直腸診、超音波検査
- (PET)CT検査、MRI検査
- 血清腫瘍マーカー(SCC, CA125)

骨盤MRI検査

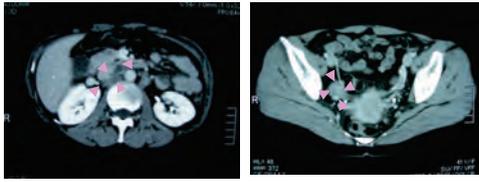


腫瘍径・頸部間質浸潤の深さ
子宮残存腔長をみる

72

73

CT検査



骨盤リンパ節転移陽性は放射線治療の適応となる

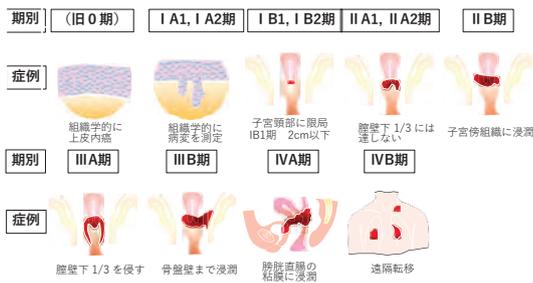
74

Today's talk

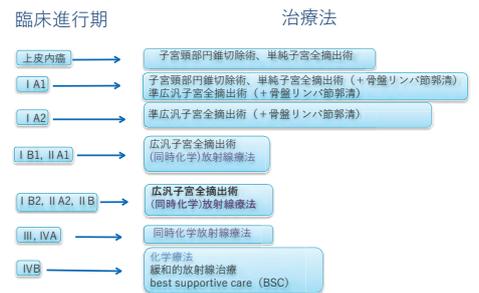
- 子宮頸部異形成と子宮頸がんの疫学
- 子宮頸がんの原因
- 診断方法
- 治療法
- 卵巣がんと子宮体がん

75

臨床進行期分類 (FIGO2008)

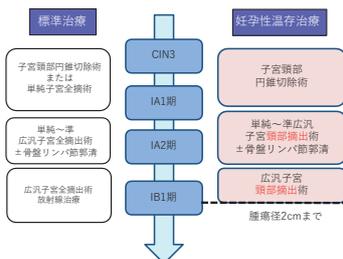


臨床進行期による治療法



「子宮頸癌治療ガイドライン2017年版」より作成

上皮内癌～初期浸潤がんに対する妊孕性温存治療

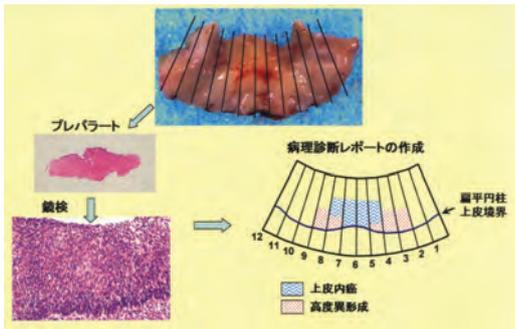


子宮頸部円錐切除術 (IA1期まで)

切除範囲



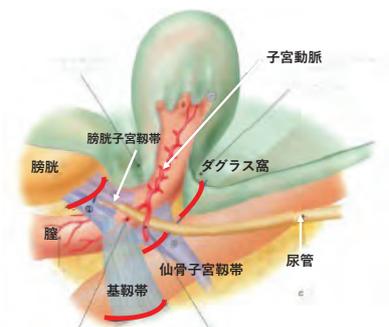
円錐切除標本における病変の占拠部位を確認



80

子宮頸癌に対する手術療法

広汎子宮全摘出術の切除範囲



図解 広汎腹式宮全摘出術 新版 産婦人科手術シリーズ II

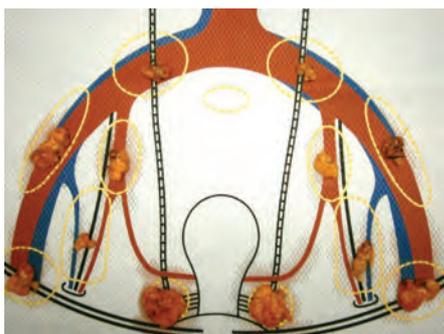
プレパレート
20240618 214704
広の基、
子宮動脈
を断るこ
とで、
出血を止
める。

広汎子宮全摘出術の検体



83

摘出された骨盤リンパ節



84

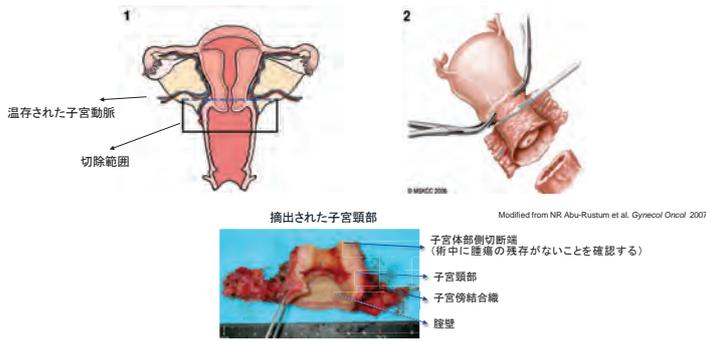
子宮頸癌の主な予後因子

- ・組織型
- ・脈管侵襲の有無
- ・リンパ節転移の有無、数、部位
- ・傍子宮結合織浸潤の有無
- ・間質浸潤の深度
- ・腫瘍径
- ・臨床進行期分類

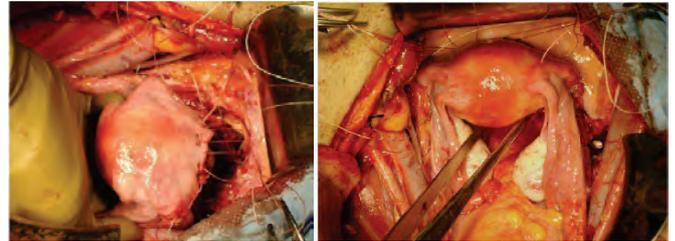
進行期分類は予後因子
の一つに過ぎない

術後病理診断に基づく
予後因子検討が重要である

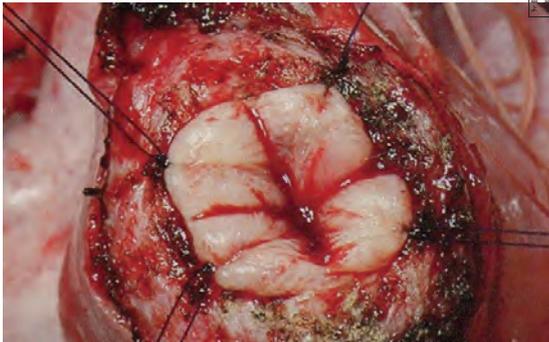
広汎子宮頸部摘出術



広汎子宮頸部摘出術 術中写真



広汎子宮頸部摘出時の子宮口



プレパネーション
の目的は、
腫瘍を
完全に
切除する
こと
です。

子宮頸がんのステージ別治療と予後

進行期	標準的治療	予後(5年生存率)
IA	子宮全摘出術	89%
IB	広汎子宮全摘出術 or 放射線療法	77%
II	広汎子宮全摘出術 or 同時化学放射線療法	60%
III	同時化学放射線療法	37%
IVA	同時化学放射線療法	23%
IVB	なし (放射線 or 化学療法)	2%
再発期	なし (放射線 or 化学療法)	約9ヶ月

5 生存率: 婦人科腫瘍委員会第37 回治療年報. 日産婦誌 55: 743. 2003

子宮頸がんに対する放射線療法と化学療法

- 同時化学放射線療法
 - 術後治療および初回治療の標準治療として確立
- 術前補助化学療法
 - 確立されているとはいえない
- 術後補助化学療法
 - 有効とするデータはない
- 再発腫瘍に対する化学療法
 - 奏効率は限定的

子宮頸癌術後再発リスクの高い群

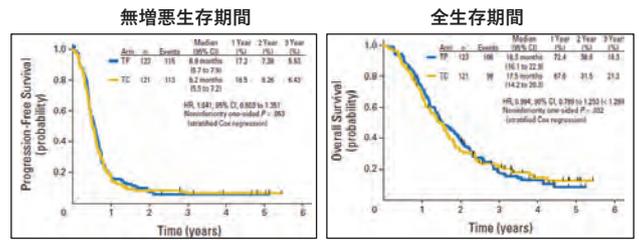
- リンパ節転移あり
- 腔壁切除断端に腫瘍あり
- 傍子宮結合織に腫瘍あり

術後補助療法として

→ 化学療法か同時化学放射線療法(CCRT)か?

IVB期および再発子宮頸がん に対する化学療法

JCOG0505試験
パクリタキセル・シスプラチン療法 vs パクリタキセルカルボプラチン療法



Kitagawa et al. J Clin Oncol. 2015;33:2129-35

婦人科がんで用いられるパクリタキセル・カルボプラチン療法が標準治療

92

93

子宮頸部異形成と子宮頸がんのまとめ

- HPV感染を契機とする子宮頸がんは若年者に増加傾向にある
- 細胞診による子宮頸がん検診とワクチン接種が重要である
- 妊孕能温存治療の適応を考慮する必要がある
- 様々な治療法組み合わせた新たな治療開発が重要である

94

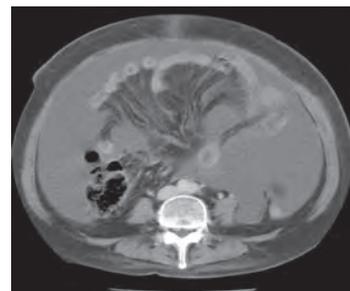
Today's talk

- 子宮頸部異形成と子宮頸がんの疫学
- 子宮頸がんの原因
- 診断方法
- 治療法
- 卵巣がんと子宮体がん

95

卵巣がん

症例 1 : 70歳 進行期Ⅲc 漿液性癌



96

卵巣がんの治療と予後

進行期	標準的治療	予後 (5年生存率)
I	手術±化学療法	91%
II	手術+化学療法	72%
III	手術+化学療法	31%
IV	化学療法±手術	12%
再発期	化学療法	MST:約1.5年

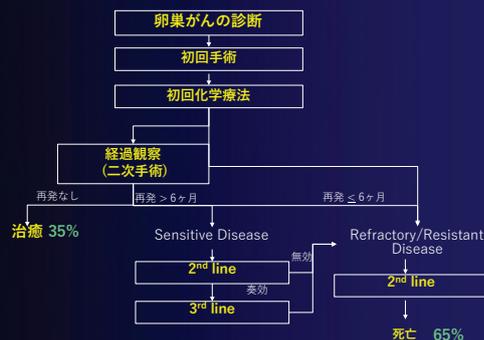
(MST: median survival time)

国立がんセンター中央病院 統計

卵巣がんの標準治療

- 初回治療
 - 可及的腫瘍減量手術 (Debulking surgery)
 - できるだけ取れる腫瘍は全部取る。
 - 化学療法
 - 対象 StageIA-B Grade2-3 または明細胞腺癌、StageIC-IV
 - Paclitaxel 175mg/m²/Carboplatin (TC) AUC5-6+Bevacizumab
 - 6 コース
- 再発癌
 - 化学療法
 - 最終プラチナより6ヶ月以上 プラチナ製剤 ±Taxane製剤+Bevacizumab
 - 最終プラチナより6ヶ月以内 プラチナ以外の薬剤
- 遺伝子修復機構の異常が原因となりそれを利用した治療法の開発が劇的に治療効果を改善した

卵巣がんの治療フローチャート



子宮体がん

子宮体がんのステージ別治療と予後

進行期	標準的治療	予後 (5年生存率)
I	手術	94%
II	手術	90%
III	手術 + 化学療法±放射線療法	68%
IV	放射線 or ホルモン療法 or 化学療法	17%
再発期	なし (放射線 or ホルモン療法 or 化学療法)	MST: 約12ヶ月

5生存率: 全国がんセンター協議会の生存率共同調査

子宮体がんに対する再発のリスク分類と術後療法

リスク分類		術後治療
低リスク	IA, G1 & G2	なし
中リスク	IA, G3 IB, IC any grade IIB, IIC any grade IIIA (cytology) Non-endometrioid	No consensus (化学療法)
高リスク	IIIA, IIIB, IIIC any grade IVA, IVB	化学療法±放射線療法

101

子宮体がんおける治療法

- 手術療法が基本となる
- 術後補助化学療法
 - Stage III, IVに対して有用性が証明
 - AP療法(Adriamycin + Cisplatin)
- 遺伝子発現による分類が今後の主流となる可能性がある
- 進行/再発癌に対する化学療法
 - 奏効率(腫瘍縮小効果) 20-60%
 - MST 約12ヶ月
 - 標準的化学療法: アドリアマイシンを中心としたレジメン

ご清聴ありがとうございました

細胞診に必要な免疫染色 ならびに分子生物学の知識

第133回細胞検査士養成講習会

つくば臨床検査教育・研究センター
理事長 小松京子

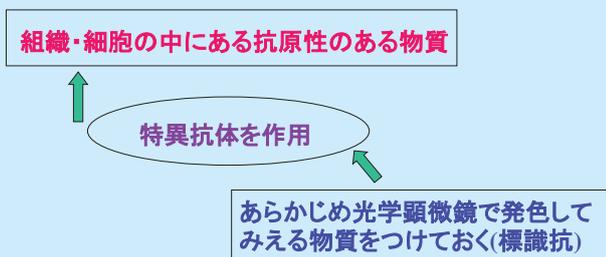
分子生物学とは



生命活動の普遍性と多様性を分子のレベルで明らかにする学問であり、遺伝学や生化学を基盤に生まれた。Molecular biologyという言葉は、イギリスの生物学者Kendrewが世に広め、遺伝や細胞機能といった生命現象を、分子の構造と機能、そしてそれらの相互作用や制御能に基づいて理解しようとする学問であり、全ての生物を対象とする。

酵素抗体法とは

抗原-抗体反応という特異的な免疫反応を基盤として成り立っている“免疫組織化学技法”のひとつである。
(酵素標識抗体を用いる免疫組織化学)



免疫染色の検査室における活用

- ・腫瘍の組織型の決定
- ・腫瘍の産生するホルモンの同定
- ・腫瘍の産生する物質の同定
- ・遺伝子の増幅や遺伝子関連のタンパク
- ・治療に関する免疫染色

臓器特異性

P63, p40	扁平上皮癌
TTF-1, Thyrogloblin	甲状腺癌
TTF-1, Napsin A	肺腺癌
CD5	胸腺癌
CDX2	大腸癌
CAP2, Glypican-3	肝細胞癌
PSA, (AMACR (P504s)は他の免疫結果と組み合わせで活用)	前立腺癌
Uroplakin-III	尿路上皮癌
PLAP, c-kit	精上皮腫
inhibin, calretinin	性索間質腫瘍

増殖因子

Ki-67 (MIB-1), p53,

細胞分化

CD31, CD34, factoVIII	血管性腫瘍
CD68,	組織球系腫瘍
CD99	EWS-PNET, 滑膜肉腫
HMB45	PEComa, melanoma
CD38, CD138	形質細胞

腫瘍の浸潤

リンパ管侵襲: D2-40、 静脈侵襲: CD31・CD34

二相性の確認

乳腺: CK5/6とp63・CD10、 前立腺: 34βE12とp63、

ポリクローナルとモノクローナル

モノクローナル抗体
マウス、ウサギ、ラット

哺乳動物および抗原を注入し、抗体のできたBリンパ球と骨髄腫細胞を融合させ、永続的に供給可能なハイブリドーマ細胞が産生する抗体。一つの抗原決定基(エピトープ)のみに反応。

ウサギモノクローナル抗体は、Bリンパ球のレパートリーが多彩で免疫抗原性が低い抗原でも抗体を作り出すことができる

ポリクローナル抗体
ウサギ、ヤギ、モルモット、ヒツジ

哺乳動物に注入された抗原が、Bリンパ球による抗原特異的な免疫グロブリン(IgG)生成を誘導し、抗原中のエピトープの数に応じた抗体が多量に生産される。抗原注入を繰り返し、抗血清を精製したもの。抗原上に存在する複数のエピトープに反応

エピトープ: 6~10個のアミノ酸配列や5から8個の糖配列からなり、抗原性のための最小単位

増殖因子

Ki-67 (MIB-1), p53,

細胞分化

CD31, CD34, factoVIII	血管性腫瘍
CD68,	組織球系腫瘍
CD99	EWS-PNET, 滑膜肉腫
HMB45	PEComa, melanoma
CD38, CD138	形質細胞

腫瘍の浸潤

リンパ管侵襲: D2-40、 静脈侵襲: CD31・CD34

二相性の確認

乳腺: CK5/6とp63・CD10、前立腺: 34βE12とp63、

コンパニオン診断

遺伝子多型などを調べ、治療標的分子の発現変化や責任遺伝子の変異・発現量などを調べることで、医薬品の有効性・副作用発現を投薬前の予測することにより、最適な投薬を補助することを目的とする分子診断をコンパニオン診断と呼ぶ。

Target molecule therapy

HER 2 for **breast cancer** : **Tostumabu** (Herseptin)

c-kit for **gastro-intestinal stromal tumor** :

Imatinib (Beribeck)

CD20 for **malignant lymphoma**

(B-cell) : **Ritsukishimab** (Ritsukisan)

EGFR for **lung or Colon carcinoma** : **Gefitinib** (Iressa)

ALK for lung adenocarcinoma: **クリゾチニブ**

CCR4 (CC chemokine receptor4) for ATL; **モガムリズマブ**

BRAF-V600E変異 for 悪性黒色腫; **ダブラフェニブ** (タフィナー)

パネル検査

次世代シーケンサーNGSを用いた腫瘍組織の遺伝子パネル検査が保険適用された。

FoundationOne Liquid CDxがんゲノムプロファイル
324遺伝子異常、MSI

オンコマイン Dx Target Test マルチ CDxシステム
測定項目: BRAF V600E変異、EGFR遺伝子変異、ALK融合遺伝子、ROS1融合遺伝子、RET融合遺伝子
14000点

免疫組織化学的手法

蛍光抗体法

直接法、間接法

酵素抗体法

直接法、間接法、PAP法、ABC法、LSAB法、ENVISION

金属抗体法

プロテインA-金法、フェリチン抗体法

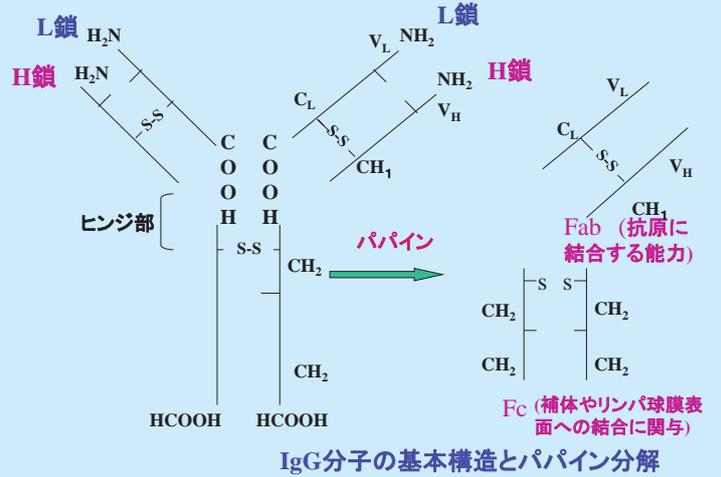
抗体とは

抗体とは、異物に対する生体防御機構で、B細胞から産生・放出されている

H鎖とL鎖それぞれ2つずつから構成され、抗原に結合する部分はNH₂基末端側の部分で、抗原結合部位(可変部)と呼ばれる。

抗体のFabは可変領域(V領域)を含み抗原抗体反応に用いられ、抗体のFcは定常領域(C領域)を含み蛍光色素や酵素が標識される。

抗体の種類: IgG, A, M, D, E



ポリクローナルとモノクローナル

モノクローナル抗体
マウス、ウサギ、ラット

哺乳動物に抗原を注入し、抗体のできたBリンパ球と骨髄腫細胞を融合させ、永続的に供給可能なハイブリドーマ細胞が産生する抗体。一つの抗原決定基(エピトープ)のみに反応。

ポリクローナル抗体

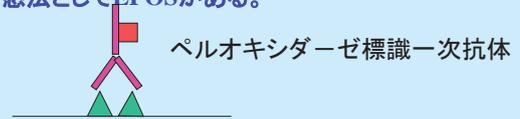
ウサギ、ヤギ、モルモット、ヒツジ
哺乳動物に注入された抗原が、Bリンパ球による抗原特異的な免疫グロブリン(IgG)生成を誘導し、抗原中のエピトープの数に応じた抗体が多量に生産される。抗原注入を繰り返し、抗血清を精製したもの。抗原上に存在する複数のエピトープに反応

エピトープ: 6~10個のアミノ酸配列や5から8個の糖配列からなり、抗原性のための最小単位

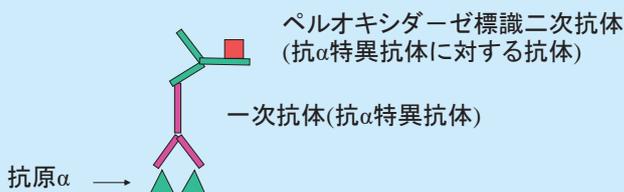
直接法

細胞中の抗原物質Xに対する特異抗体を作製し、HRPのような酵素を標識した一次抗体を反応させる。

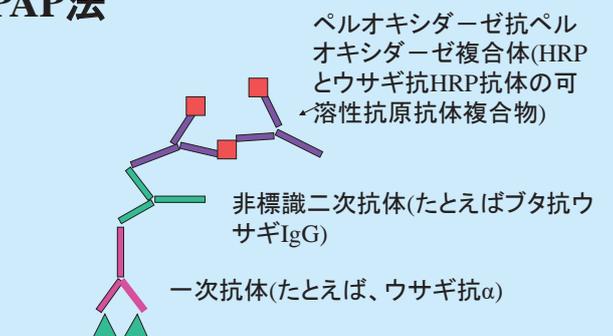
増感法としてEPOSがある。



間接法

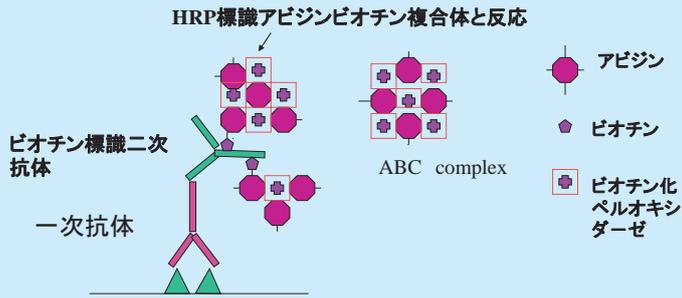


PAP法



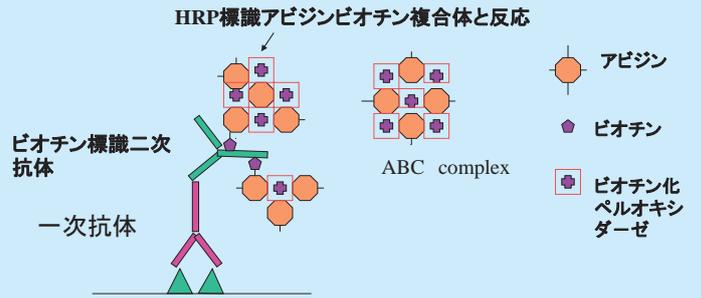
抗原過剰の場合に陰性化することがある。
感度は良いがbackgroundが出やすい

ABC法



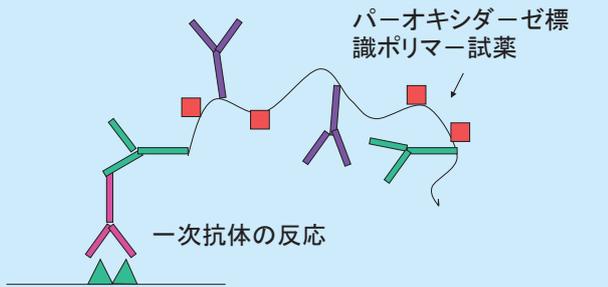
卵白の塩基性蛋白であるアビジンとビタミンHとして知られるピオチンの特異的結合性を応用した方法

LSAB法



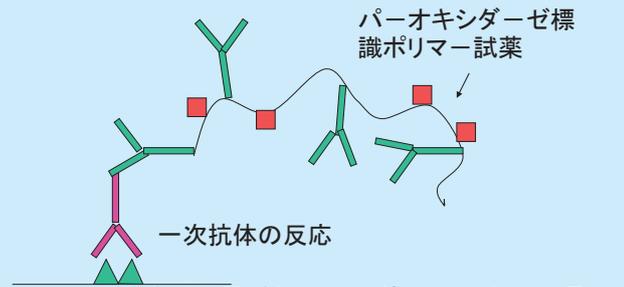
原理はABCと同様だが、卵白ではなく微生物から分離されたアビジン類似物質(streptmyces avidin)を用いる。これは糖を含まないため、背景がきれいで、感度も高い。

ENVISION法



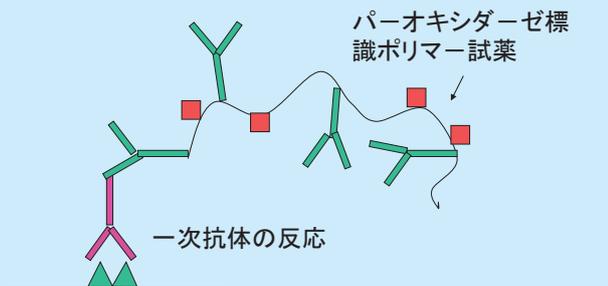
デキストランポリマーに直接二次抗体とパーオキシダーゼが結合

ENVISION +法



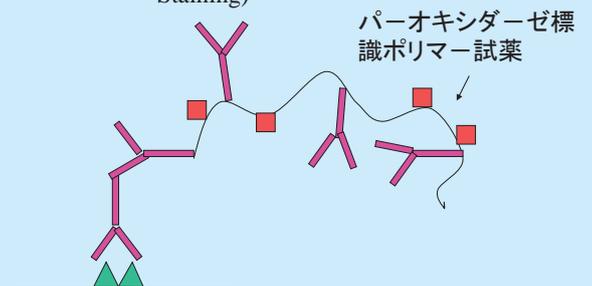
高分子量デキストランポリマーに低分子量デキストランポリマーをMIXすることにより組織浸透性が増し、感度がアップ

ENVISION +法



高分子量デキストランポリマーに低分子量デキストランポリマーをMIXすることにより組織浸透性が増し、感度がアップ

EPOS法 (Enhanced Polymer One-Step Staining)



デキストランポリマーに直接一次抗体とパーオキシダーゼが結合しているため、1stepで高感度であり、一次抗体から直接検出する反応系なので内因性イムノグロブリンの影響がない。

その他

APAAP法

(alkaline phosphatase-anti alkaline phosphatase method)
HRPの代わりにアルカリホスファターゼを抗体に標識して行う

ISH法

目的のDNA、RNAの塩基配列を検出する方法

FISH法

既知のDNAに対して特異性を有するDNAをプローブとして行い、蛍光でプローブを可視化する細胞遺伝学的方法である。

酵素抗体法の比較

- 間接法: 手技が簡単でコントラストが高い像が得られるが、やや感度が低い。
- ABC法: 検出感度が高いが、ABCcomplexの分子量が大きいため透過性に問題有り
- LSAB法: 分子量を下げることにより、透過性を改善している。
- 高感度間接法: 従来の間接法より感度が高いが、細胞内浸透性は良くない。

増感法

DAB発色時

DAB溶液へイミダゾールの添加
塩化ニッケル・塩化コバルト・硫酸銅の添加
DAB溶液にクエン酸や酢酸アンモニウムの使用
タイラマイド使用

DAB発色後

硫酸銅水溶液との反応
オスミウム酸との反応
1%リンタングステン酸や1%塩化金水溶液などで反応させる

細胞診標本の酵素抗体染色法

- 体腔液標本では、抗原を含む血清成分が細胞周囲に多量に存在する為、背景が共染し易い。
- 高分子ポリマーなどの使用は細胞内浸透性が良くない。
- **DAB発色の代わりにアルカリホスファターゼ/ニュー-フクシン基質液も有用である。**

免疫染色の判定の注意事項

一部の細胞群のみが陽性的場合

固定ムラ
染色ムラ
腫瘍の多分化能

特異マーカーの特異性の理解

検体の取り違えを疑う場合

染色条件
例外的な発現

血液型物質の染色

免疫抗体発色部位

染色部位	抗体名	コメント	染色部位	抗体名	コメント	染色部位	抗体名	コメント
細胞質・細胞膜	CD系	多くのリンパ球表面抗原	核	Ki-67, PCNA, cyclinD1	増殖因子	核と細胞質	CMV	サイトメガロウイルス
	CEA, CA125, CA19-9等	糖鎖抗原		p53	癌抑制遺伝子関連		HSV1&2	ヘルペスウイルス
	HER-2			TTF-1	肺腺癌		HHV8	Kaposi肉腫等
	IgA, IgG, Kappa, Lambda等	免疫グロブリン		ER, PgR	ホルモン		S-100	神経・脂肪系
	TH, FSH等	ホルモン		WT1	卵巣漿液性腫瘍など		カルレチニン	中皮細胞
	HHF35, αSMA等	筋系マーカー		p63	筋上皮・基底細胞		ALK1	ALK肺癌等
Myoglobin	骨格筋	Myogenin	骨格筋	MUM1	活性化B細胞, 形質細胞			

Cytokeratin(CK)

分子量の違いに基づきCK1～CK20に分類

酸性と塩基性/中性がある。

High molecular weight(HMW)
Low molecular weight(LMW)

HMW CKとLMW CK

高分子

- CK1～6, 9～16など
- 扁平上皮に存在
- 34βE12(1, 5, 10, 14を認識 基底細胞など)

低分子

- CK7～8, 17～20
- 腺上皮や内分泌細胞に存在
- CAM5.2(8と18を認識扁平上皮には陰性)

その他

汎用: 多くの上皮に陽性(中～低分子): AE1/AE3
中皮細胞あるいは扁平上皮: CK5/6

乳腺の免疫染色

組織型決定関連抗体

乳管癌と小葉癌: E-cadherin 乳管癌は陽性

分泌癌: casein

筋上皮の存在の有無: SMA、SM-MHC
(smooth muscle myosin chain)、p63

Apocrine carcinoma, lobular carcinoma: GCDFP

コンパニオン診断と治療: HER-2/4、ホルモン関連

乳癌サブタイプ分類

サブタイプ分類	ホルモン受容体		HER2	Ki67値
	ER	PgR		
ルミナルA型	陽性	陽性	陰性	低
ルミナルB型 (HER2陰性)	陽性または 陰性	弱陽性または 陰性	陰性	高
ルミナルB型 (HER2陽性)	陽性	陽性または 陰性	陽性	低～高
HER2型	陰性	陰性	陽性	-
トリプルネガティブ	陰性	陰性	陰性	-

<https://ganjoho.jp/public/cancer/breast/diagnosis.html>
国立がんセンター

ハーセプチン(トラスツズマブ)とは？

ハーセプチンはHER2タンパクに特異的に結合するモノクローナル抗体として米国 Genentech社が開発し、モノクローナル抗体治療薬としては、日本では2001年6月に認可。HER2過剰発現が確認された転移性乳癌症例に有効である。

HER-2neu(c-erbB-2)の判定

- | | |
|------|-------------------------|
| • 0 | • 陰性あるいは10%未満の細胞に陽性 |
| • + | • 10%以上の細胞に膜の部分的染色 |
| • 2+ | • 10%以上の細胞に弱～中等度の膜全周性染色 |
| • 3+ | • 10%以上の細胞に強度の膜全周性染色 |

婦人科領域のマーカー

- P16 :サイクリン依存性キナーゼ阻害剤であり、HPV感染と良く相関する。
- HIK-1083(胃型腺癌)
- Placental Alkaline phosphatase (PLAP)
- Chlamydia、HPV、HSVなどのマーカー
- CA125、CA19-9、SLX、などの卵巣腫瘍のマーカー
- 内分泌系腫瘍のマーカー:CD56など

HPV DNA TEST

呼吸器領域における酵素抗体法

1. 腺癌: Napsin A TTF-1
II型肺胞上皮: surfactant apoprotein A, Napsin A
2. 小細胞癌: N-CAM、NSE、Leu7、
Gastrin Related Peptide
3. Carcinoid tumor: chromogranin A、synaptophysin
4. 扁平上皮癌:P63, p40
5. 胸腺癌: CD5

消化管の免疫染色

胃型細胞のマーカー:MUC5

腸型細胞のマーカー:MUC2、CDX2

大腸癌:CDX2、CK20:陽性、CK7陰性

膵管内乳頭粘液性腫瘍の亜型とMUC発現

MUC	1	2	5
Gastric	-	-	+
Intestinal	-	+	+
Pancreatobiliary	+	-	+
Oncocytic	+	-	+

卵巣腫瘍のマーカー

1. 表層上皮性腫瘍と中皮腫:
表層乳頭状しよ液性腫瘍は CD15陽性、CK5/6陰性
2. 転移性腫瘍 :卵巣腫瘍の多くはCK7+、CK20-
3. 腎明細胞癌と卵巣明細胞癌:腎;EMA、vimentin+
卵巣;vimentinは-、ER/PGR +
4. 類内膜腺癌: Vimentin陽性、高率にER、PgRが陽性
5. 顆粒膜細胞腫等性ホルモン産生腫瘍: inhibin α
6. 明細胞腺癌:HNF1- β

脳腫瘍に有用な免疫染色

Astro系腫瘍 : IDH遺伝子変異、GFAP

Oligo系: Oligo2、1p/19q欠失

Pituitary adenoma : ホルモン

Meningioma: Vimentin、EMA

Pineocytoma: NFP

Hemangioblastoma:CD34

Chordoma: S-100、KRT、

Schwannoma: S-100、MAG

Metastatic carcinoma: Keratin、EMA、etc

Germinoma:PLAP

体腔液中の悪性細胞の原発巣推定に有用な免疫染色 CK(サイトケラチン) 7と20 の有用性

	CK7 +	CK7 -
CK20 +	尿路上皮癌 卵巣(粘液性) 膵臓癌・胆道癌 胃癌	結腸・直腸癌 胃癌 Mekel細胞癌
CK20 -	肺癌(腺癌)・乳癌 卵巣癌(漿液性・類内膜) 子宮内膜癌・胃癌 膵臓癌・悪性中皮腫・ 低分化神経内分泌癌・甲状腺癌 唾液腺癌・腎細胞癌	肝細胞癌・前立腺癌 胃癌・扁平上皮癌 神経内分泌癌 副腎皮質癌 悪性中皮腫

体腔液中の悪性細胞の原発巣推定に有用な免疫染色

原発巣や腫瘍の組織型判定に有用なマーカー

肺の腺癌・・・TTF1・NapsinA	悪性中皮腫・・・Calretinin, Gult-1, WT-1, CK5/6, Mesothelin
肺の扁平上皮癌・・・p40, p63	悪性黒色腫・・・p40,
甲状腺癌・・・TTF1・サイログロブリン	平滑筋肉腫・・・Desmin, SMA, Calponin
尿路上皮癌・・・UroplakinIII	横紋筋肉腫・・・Desmin, Myoglobin
腸管由来の腫瘍・・・CDX-2	セミノーマ・・・CDX-2
前立腺癌・・・PSA, PAP	GIST・・・PSA, PAP
卵巣癌・・・CA125	腎細胞癌・・・PAX-2, CD10
	卵巣癌・・・CA125, ER, WT-1
	乳癌・・・ER, WT-1, CD125

悪性中皮腫の免疫組織化学的検査

悪性中皮腫(赤:推奨)と腺癌の鑑別:

中皮細胞が陽性: Calretinin, CK5/6, D2-40(podoplanin), WT-1, HBME-1,

腺癌マーカー: CEA, Claudin4, Ber-EP4, MOC31

悪性中皮腫と反応性中皮細胞の鑑別:

BAP1(核内発現の欠失をみる。悪性中皮腫では消失),

MTAP(p16のホモ欠失と相関する。非腫瘍細胞は

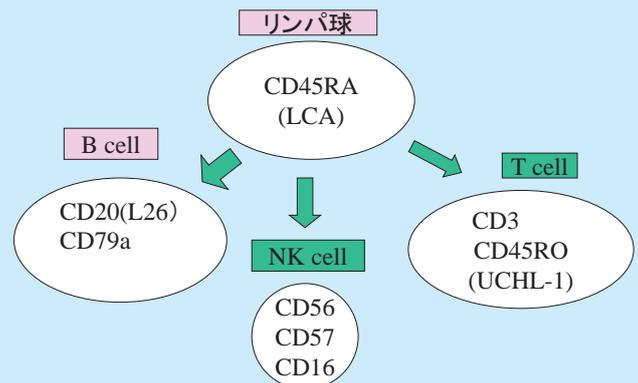
核と細胞質に陽性で悪性中皮腫では消失)

Glut-1, IMP-3(中皮腫細胞が陽性、中皮細胞は陰性であるが、特異度は高くない)

唾液腺の免疫組織化学

- 唾液腺導管癌
 - AR, HER2 (FISHを併用)
 - ⇒ 治療に直結(コンパニオン診断)
- 腺様嚢胞癌
 - MYB, c-kit(特異性×)
- 分泌癌
 - Mammaglobin, S-100蛋白など
- 基底細胞腺腫・腺癌
 - β -catenin核陽性

悪性リンパ腫のマーカー



リンパ節標本における酵素抗体法

CD分類(cluster of differentiation): ヒトの白血球の細胞膜表面にはその細胞の型や分化段階の違いを表す分化抗原や機能に関する分子などが多数存在している。抗体も多数作られたため、国際ヒト白血球抗原ワークショップにおいて、特異性の一致するモノクローナル抗体をCD分類という形でまとめた。

Anaplastic large cell lymphoma: CD30, ALK
(Anaplastic lymphoma Kinase: 60%のALCLに陽性)

Follicular lymphoma: bcl-2

Ewing, PNET(小細胞癌・セミノーマ等も陽性): CD99 (mic2)

共通抗原性を示す関連物質の存在

1. **NSE:** 神経やパラニューロンに分布するenolaseのisozymeで、2個の γ -subunit($\gamma\gamma$ ないし $\alpha\gamma$)からなっている。抗NSE抗体は γ -subunitであり、 $\alpha\gamma$ (平滑筋や腺癌など)とも反応する。

2. **CEA:** CEAと共通のepitopeを持つnon specific cross-reacting antigen(NCA)、NHA-1,2、NFCAなどが知られている。とくに好中球の含まれるNCAには注意を要する。

3. **S-100:** S100蛋白は β -鎖に反応するが、 α 鎖(導管上皮、大食細胞など)に対しても反応する。

4. その他、HCG、PAP、ペプチドホルモンなど

軟部腫瘍領域における酵素抗体法

非上皮細胞のマーカー: vimentin

血管内皮: 第VIII因子: CD31

筋原性マーカー: denmin、myoglobin

筋actin: α 、 β 、 γ があり、 α と γ を認識する

HHF35が普及

神経性マーカー: NF、NSE

悪性リンパ腫のマーカー: CD系

脂肪細胞マーカー: S-100

神経内分泌マーカー

- Chromogranin A : 内分泌顆粒
- Synaptophysin: シナプス小胞様空胞内分
泌顆粒
- Leu7: 内分泌顆粒
- NSE
- NCAM(CD56)
- 低分子cytokeratin

コンパニオン診断

遺伝子多型などを調べ、治療標的分子の発現変化や責任遺伝子の変異・発現量などを調べることで、医薬品の有効性・副作用発現を投薬前の予測することにより、最適な投薬を補助することを目的とする分子診断をコンパニオン診断と呼ぶ。

免疫チェックポイント阻害剤

がん細胞は、免疫系から逃避し生き延びるために、免疫チェックポイント分子による免疫抑制機能を活用しています。免疫チェックポイント阻害薬は、免疫チェックポイント分子もしくはそのリガンドに結合して免疫抑制シグナルの伝達を阻害することで、免疫チェックポイント分子によるT細胞の活性化抑制を解除します。現在、臨床応用が進んでいる主な免疫チェックポイント阻害薬には、抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体などがあります。

PD-L1 (22C3) 2700、PD-L1 (SP142) 2700
PD-L1 (28-8) 2700

オプジーボとキイトルーダのPD-L1発現率検査の位置付け (非小細胞肺癌)

	オプジーボ	キイトルーダ
適応	根治切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 1次治療 × 2次治療 ○	PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 1次治療 ○ 2次治療 ○
検査の要否	原則不要 非扁平上皮がんでは実施が望ましい	要
診断薬	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx「ダコ」	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」
投与基準	非扁平上皮がんでは原則、 発現率1%以上	1次治療: 50%以上 2次治療: 1%以上

両剤の添付文書と適正使用推進ガイドラインをもとに作成

さらに..

MSI検査(マイクロサテライト不安定性検査)

免疫チェックポイント阻害剤:キイトルーダ®における「がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する固形癌に対する適応は「癌腫横断的な適応」である。

2000年半ばに米国で登場した、遺伝子の塩基配列を高速に読み出せる装置を「次世代シーケンサー(Next Generation Sequencer:NGS)」と呼ぶ:多くの遺伝子変異を一度に解析できるが、一部はコンパニオン診断薬あり、一部は治験や海外承認、一部は治療法なし。

承認済み遺伝子検査の詳細

	OncoPrint™ Dx Target test	OncoGuide™ NCC オンコパネル	FoundationOne CDx™
報告される遺伝子数	23遺伝子 (US) 46遺伝子 (JP) (ホットスポット)	114遺伝子 (全エクソン)	324遺伝子 (309遺伝子は全エクソン)
種別	CoDx	Comprehensive	Comprehensive with CoDx
薬事承認	○ (US, JP) in NSCLC	○ (JP) in solid tumor	○ (US, JP) in solid tumor
CoDx対象遺伝子数	3遺伝子 (US) BRAF, ROS1, EGFR 4遺伝子 (JP) EGFR, ALK, ROS1, BRAF		8遺伝子 (US) EGFR, ALK, BRAF, ERBB2, KRAS, NRAS, BRCA1/2 6遺伝子 (JP) EGFR, ALK, BRAF, ERBB2, KRAS, NRAS
プラットフォーム [ケミストリー]	サーモフィッシャー [プロトン測定法]	イルミナ [SBS法]	イルミナ [SBS法]
ライブラリー調製	アンプリコン法	キャプチャー法	キャプチャー法

令和4年度診療報酬改定 Ⅱ-4-2 質の高いがん医療の評価-④⑤

がんゲノムプロファイリング検査等の見直し

がんゲノムプロファイリング検査の見直し

がんゲノムプロファイリング検査を適切に推進する観点から、当該検査の実態に即して評価の在り方を見直し、検査結果の解釈・説明等の評価としてがんゲノムプロファイリング評価提供料を新設する。

【新】 **がんゲノムプロファイリング評価提供料 12,000点**

【算定要件】
別に厚生労働大臣が定める施設基準を満たす保険医療機関において、区分番号D006-19に掲げるがんゲノムプロファイリング検査により得られた包括的なゲノムプロファイルの結果について、当該検査結果を医学的に解釈するためのがん薬物療法又は遺伝医学に関する専門的な知識及び技能を有する医師、遺伝カウンセリング技術等を有する者等による検討会での検討を経た上で患者に提供し、かつ、治療方針等について文書を用いて当該患者に説明した場合に、患者1人につき1回に限り算定する。

【施設基準】
当該検査で得られた包括的なゲノムプロファイルの結果について、患者が予期せず死亡した場合その他やむを得ない場合を除き、エキスパートパネルでの検討を経た上で、全ての対象患者に提供し、治療方針等について文書を用いて説明していること。



遺伝子検査用の標本作製

- ・検体は、採取後直ちに固定できない場合には4℃保管遅くとも3時間以内の固定する
- ・固定は10%中性緩衝ホルマリン液を使用
- ・液体窒素保存容器にて-180℃前後
- ・固定は6時間～48時間の固定が望ましいが手術材料は3日以内であれば、可
- ・脱灰はEDTAが推奨されている

ゲノム医療

がんゲノム医療中核拠点病院：全国に11箇所指定→10か所程度
 がんゲノム医療連携病院を156箇所公表
 (2019年4月1日)
 がんゲノム医療拠点病院34か所を発表
 (2019年9月13日) →30か所程度



がんゲノム医療提供体制におけるがんゲノム医療中核拠点病院等 一覧表 (令和5年9月1日時点) **がんゲノム医療中核拠点病院 13 施設** **がんゲノム医療拠点病院 32 施設** **がんゲノム医療連携病院 207 施設**

A234-5 報告書管理体制加算 (退院時1回) 7点

新設

組織的な医療安全対策の実施状況の確認につき別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関に入院している患者であって、当該入院中に第4部画像診断又は第13部病理診断に掲げる診療料を算定したもの(第1節の入院基本料(特別入院基本料等を除く。))又は第3節の特定入院料のうち、報告書管理体制加算を算定できるものを現に算定している患者に限る。)について、退院時1回に限り、所定点数に加算する。

医学管理等

B011-5 がんゲノムプロファイリング評価提供料 12000点

新設

注) 別に厚生労働大臣が定める施設基準を満たす保険医療機関において、区分番号D006-19に掲げるがんゲノムプロファイリング検査により得られた包括的なゲノムプロファイルの結果について、当該検査結果を医学的に解釈するためのがん薬物療法又は遺伝医学に関する専門的な知識及び技能を有する医師、遺伝カウンセリング技術等を有する者等による検討会での検討を経た上で患者に提供し、かつ、治療方針等について文書を用いて当該患者に説明した場合に、患者1人につき1回に限り算定する。

1. エストロゲンレセプター 720点
2. プロジェステロンレセプター 690点
3. HER2タンパク 690点
4. EGFRタンパク 690点
5. CCR4タンパク 10,000点
6. ALK融合タンパク2,700点
7. CD30 400点
8. その他(1臓器につき)400点

ER/PgR同時の場合:主たるものを採用

2024.7.15
第133回細胞検査士養成講習会

講義
卵巢・絨毛性疾患

卵巢腫瘍と妊娠に関連した疾患の病理と細胞診

昭和大学江東豊洲病院 臨床病理診断科

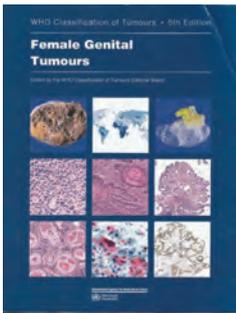
九島 巳樹

卵巢腫瘍は術前に生検材料を採取することが困難で、大部分の症例で術中迅速診断および詳細な病理組織診断は手術材料の検索により明らかとなる。

講演内容:

- ① 卵巢腫瘍の分類
- ② 手術材料(卵巢腫瘍)の取扱い
- ③ 術中迅速診断の実際と術中迅速診断における細胞診の役割
- ④ 剖面からの擦過細胞診と組織像との比較(各論)

卵巢腫瘍の病理診断



WHO分類(2020)



取扱い規約2022

卵巢腫瘍の分類

上皮性腫瘍

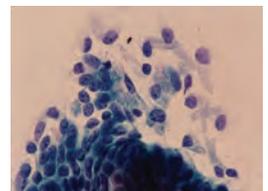
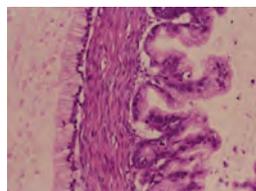
- 漿液性腫瘍
- 粘液性腫瘍
- 類内膜腫瘍
- 明細胞腫瘍
- ブレンナー腫瘍
- 漿液粘液性腫瘍
- その他の癌

漿液性腫瘍の組織学的分類

1. 良性
2. 境界悪性:
 - a. 漿液性境界悪性腫瘍
 - b. 微小乳頭状パターンを伴う漿液性境界悪性腫瘍
3. 悪性:
 - a. 低異型度漿液性癌
 - b. 高異型度漿液性癌

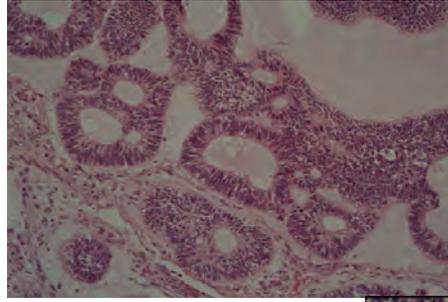
粘液性境界悪性腫瘍

- 粘液性境界悪性腫瘍:
良性と悪性の中間的な核分裂活性と核異型
- 同じ腫瘍内でも種々の悪性度を示す成分が混在しているため、多数のブロックを作製して観察する必要がある。
- 間質浸潤の判定(5mm以上の間質浸潤がある粘液性腫瘍は悪性に分類される)



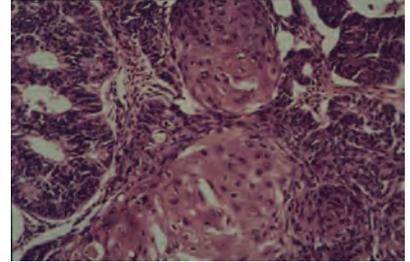
類内膜腫瘍

- 良性、境界悪性ではmorule、悪性では扁平上皮分化がみられる
- 子宮内膜症を伴うことがある
- 卵巣と子宮に同時に癌がみられることがある
- 癌肉腫と腺肉腫



類内膜癌

組織学的に類似の形態を示し、性索間質性腫瘍と鑑別を要するものもある。

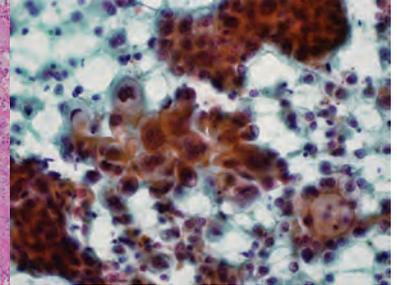
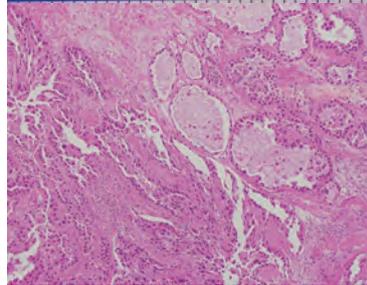


明細胞腫瘍

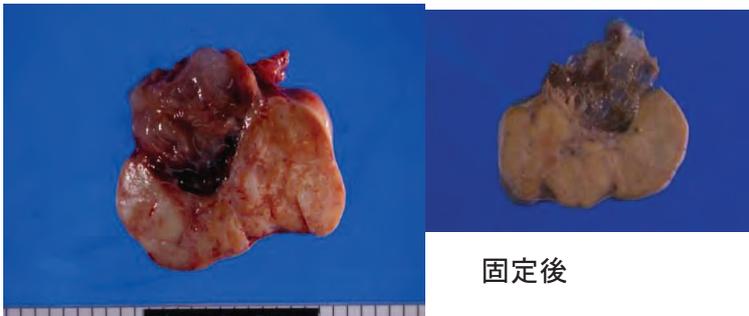
- Hobnail cell の存在
- ほとんどが悪性(clear cell carcinoma)
- 子宮内膜症を伴うことが多い(50-70%)
- 平均年齢55歳
- Stage 1aは予後が良い



明細胞癌

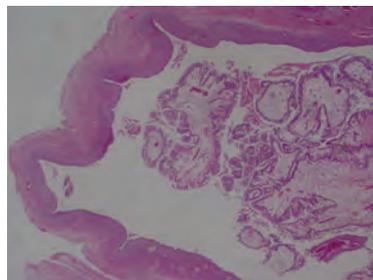


ブレンナー腫瘍

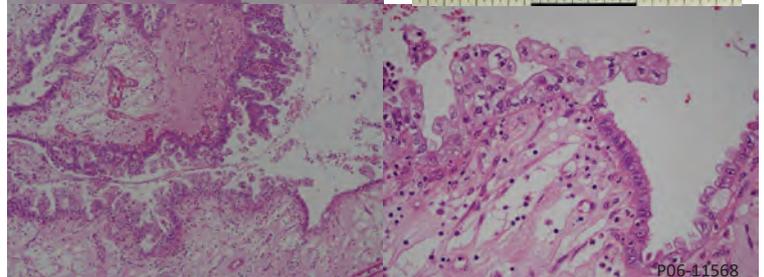


固定後

- 大部分は良性
- 増殖性ブレンナー腫瘍、悪性ブレンナー腫瘍が少数ある



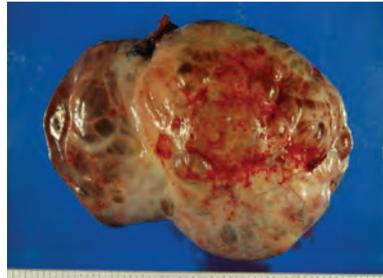
漿液粘液性腫瘍(境界悪性) 30才代、臨床診断:内膜症性嚢胞



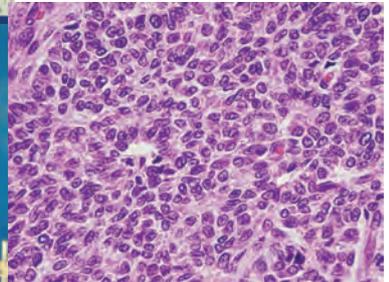
P06-11568

性索間質性腫瘍 (インヒビンα陽性)

- 顆粒膜・間質細胞腫瘍: 顆粒膜細胞腫と莢膜細胞腫・線維腫群腫瘍
- セルトリ・間質細胞腫瘍: セルトリ細胞腫とセルトリ・ライディク細胞腫
- ステロイド細胞腫瘍: ライディク細胞腫(門細胞腫)
- 輪状細管を伴う性索腫瘍
- ギナンドロプラストーマ
- 分類不能

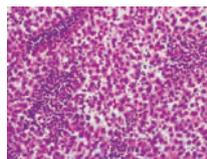


顆粒膜細胞腫

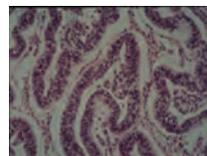


胚細胞腫瘍(Germ cell tumor)

- 未分化胚細胞腫(Dysgerminoma)
- 卵黄囊腫瘍(Yolk sac tumour)
- 胎児性癌(Embryonal carcinoma)
- 非妊娠性絨毛癌(Non-gestational Choriocarcinoma)
- 成熟奇形腫(Mature teratoma)
- 未熟奇形腫(Immature teratoma)
- 混合型胚細胞腫瘍(Mixed germ cell tumor)



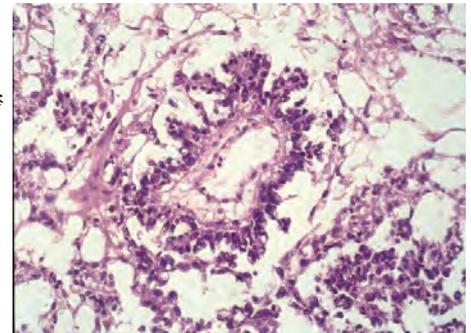
Dysgerminoma



胎児性癌

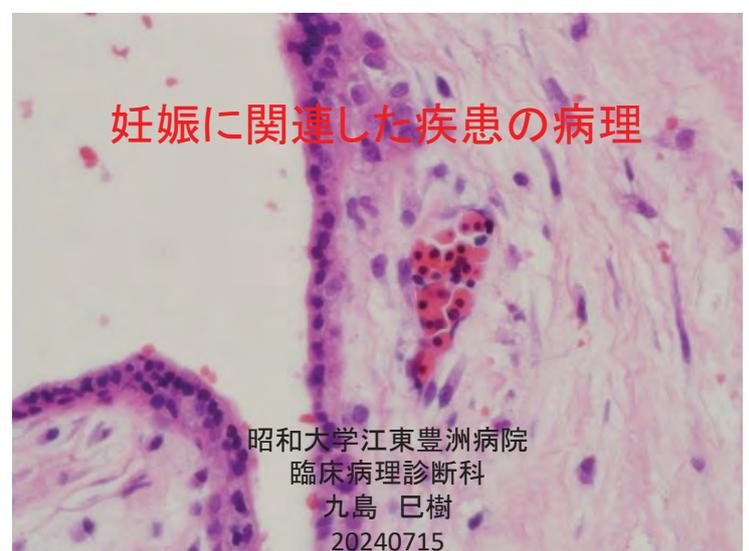
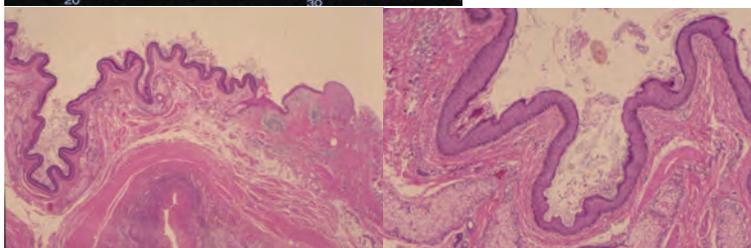
卵黄囊腫瘍(Yolk sac tumor)

- 卵黄囊腫瘍: 平均22才、40才以下がほとんど
- AFP産生が特徴
- Schiller-Duval body
- SALL4免疫染色
- わが国では悪性胚細胞性腫瘍の中で最も多いという



剖面

成熟(嚢胞性)奇形腫

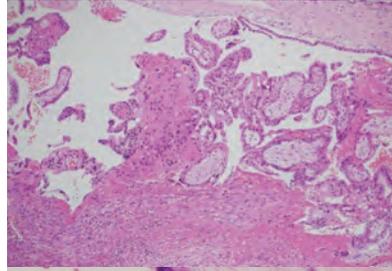


妊娠に関連した疾患の病理

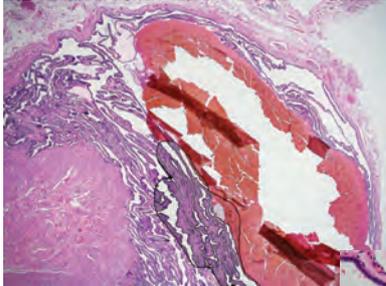
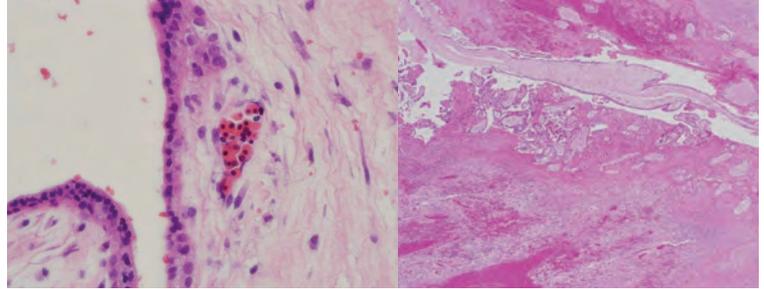
昭和大学江東豊洲病院
臨床病理診断科
九島 巳樹
20240715

妊娠に関連した疾患(目次)

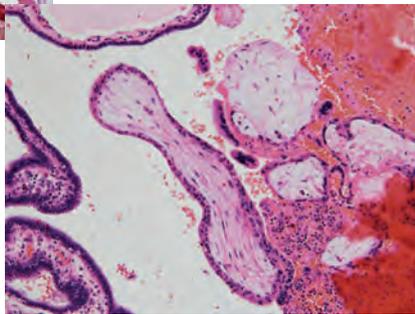
- 流産
- 子宮外妊娠
- 胎盤の異常
- 絨毛性疾患(Gestational trophoblastic disease):腫瘍、非腫瘍、胞状奇胎、異常(奇胎でない)絨毛病変.
- その他



子宮内容物:
絨毛や栄養膜細胞の存在は
子宮内妊娠の証拠



卵管妊娠



周産期胎盤の病理

いつ胎盤を検索する必要があるか。

- **母体側**の要因: 早産、新生児死亡、高血圧、糖尿病、自己免疫疾患、感染、羊水過少・過多、早期剥離
- **胎児・新生児側**の要因: 死産・周産期死亡、多胎、奇形・染色体異常、子宮内胎児発育遅延、前期破水
- **胎盤**: 癒着胎盤、過大・過小、形態異常、色調の異常、結節(血腫)

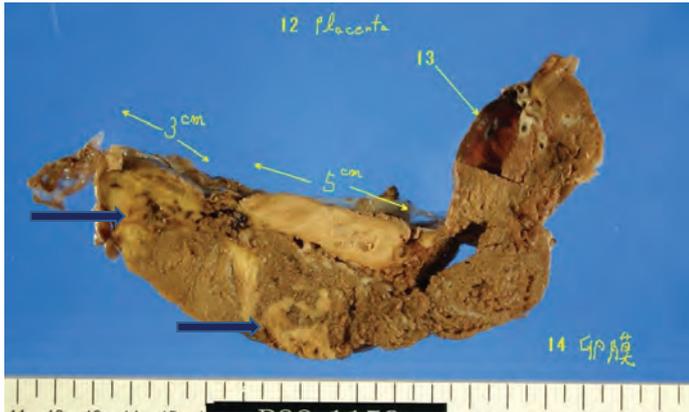
なぜ胎盤を調べるのか、胎盤の切り出し

- 胎盤の病理診断を知ることにより、ハイリスク妊娠の管理、母体・新生児の治療、画像診断の向上、次の妊娠時に適切な管理を受ける、など
- 臍帯: 長さ、血管の数
- 卵膜: ロール状に巻いて標本作製、双胎の場合(T-zone)
- 胎盤: 中央と辺縁、異常のある部位(梗塞、血腫), 胎児面~母体面まで全層の標本

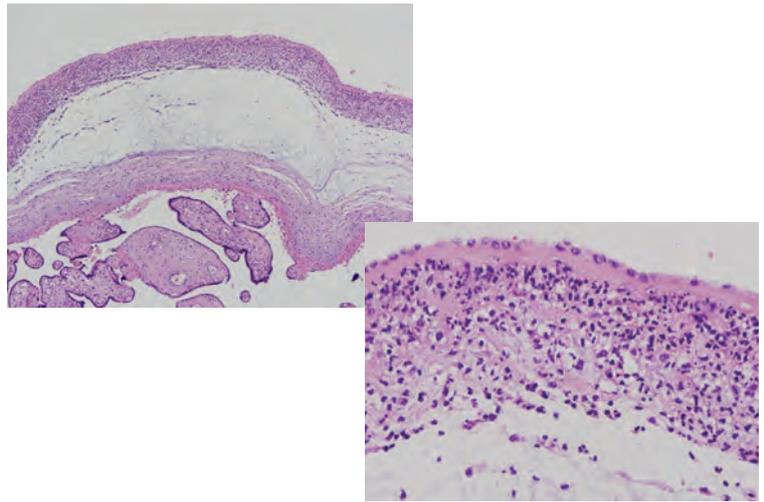
癒着胎盤

- 胎盤付着異常の1つ
- 床脱落膜の発育不全あるいは欠如
- 繁殖性絨毛が筋層に接するか侵入
- 剥離障害→出血、感染
- 楔入胎盤(accreta)、嵌入胎盤(increta)、穿入胎盤(percreta)

胎盤梗塞

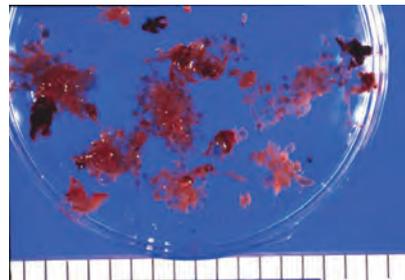


絨毛膜羊膜炎(Chorioamnionitis)



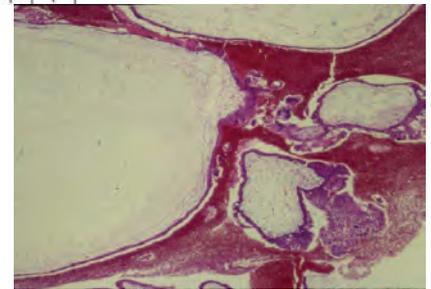
妊娠関連絨毛性疾患

- 絨毛性腫瘍: 絨毛癌、placental site trophoblastic tumor、epithelioid trophoblastic tumor
- 胞状奇胎: 全胞状奇胎(complete hydatidiform mole)、部分胞状奇胎(partial hydatidiform mole)
- その他の絨毛性疾患: placental site nodule、exaggerated placental site



部分胞状奇胎
(Triploid karyotype:
2精子受精の3倍体:
正常卵子1個と精子2個が受精)

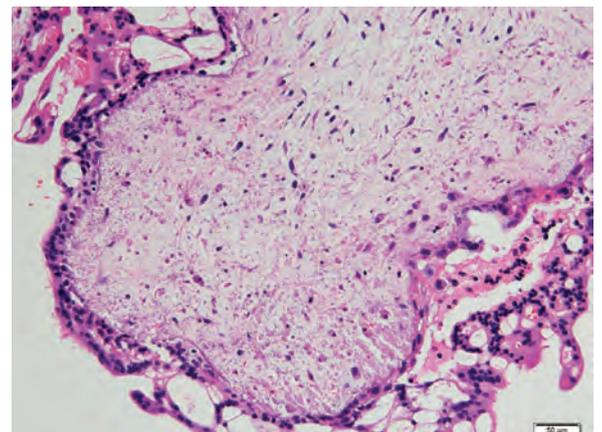
一部の絨毛が嚢胞様に腫大(槽形成)、正常大の絨毛と混在



全胞状奇胎

- 雄核発生androgenesisによる2倍体
- Anuclear empty egg(空の卵)に1~2個の精子が受精(多くは46XXか46XY)
- ハツ頭状の絨毛の輪郭、絨毛間質細胞の増加、核崩壊像
- P57の免疫組織化学的染色が役立つ: 正常あるいは部分奇胎で陽性を示す細胞性栄養膜細胞と間質細胞が全奇胎では染色されない
- 侵入奇胎: 子宮筋腫・血管内に奇胎絨毛が存在

胞状奇胎: 栄養膜細胞の異常増殖と間質細胞の増加・アポトーシス・核崩壊像

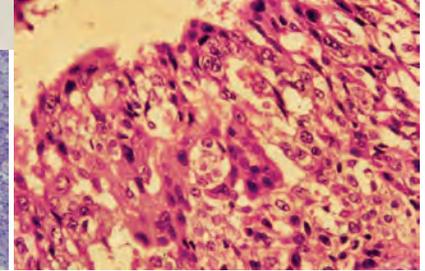
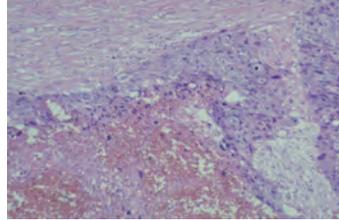
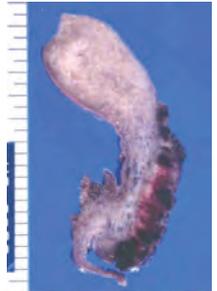
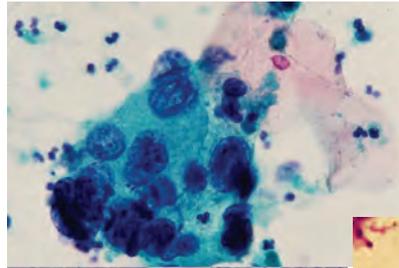


PSTT (Placental site trophoblastic tumor)

- 20-63歳 (平均30歳)
- 2/3は満期産後、12-18カ月
- hCGは軽度から中等度上昇
- 分裂像は少ない(2-3/10HPF)
- hPL陽性
- 鑑別診断: ETT(Epithelioid trophoblastic tumor)

絨毛癌

- 子宮頸部絨毛癌



甲状腺の病理と細胞診



がん研有明病院・細胞診断部 部長
細胞検査士養成所 所長
千葉 知宏

本日のメニュー

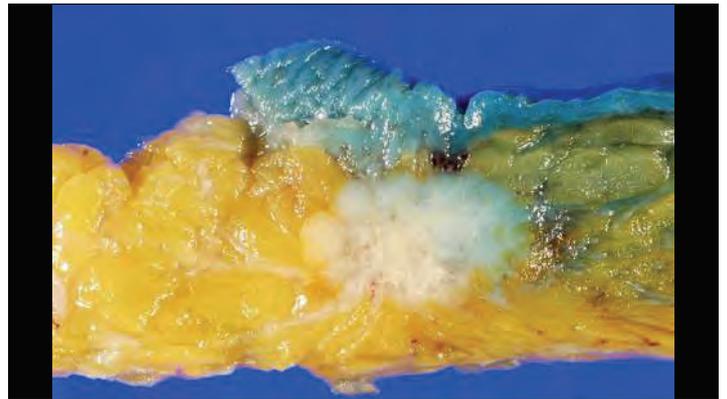
1. はじめに：病理学と甲状腺のおさらい
2. 甲状腺癌の病理組織学：基礎編
3. 甲状腺腫瘍のWHO分類：低リスク腫瘍と高異型度癌
4. 甲状腺穿刺吸引細胞診の見方
5. おわりに：試験で何を問われるか？

“がん”ってどんなもの？

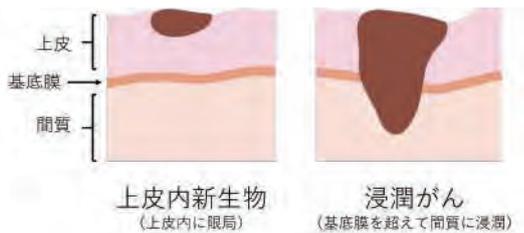
Cancer (英), Krebs (独) 「カニ」
死因の3分の1、生涯罹患率: およそ50%

「がん = 悪性腫瘍」

悪性 = 浸潤・転移する、腫瘍 = 自律的増殖
(周りを破壊) (勝手に増える)



“がん”



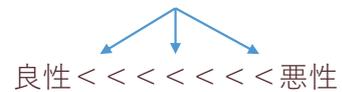
癌(がん)：上皮由来

その他の悪性腫瘍は肉腫(肉腫)

病理形態学的に

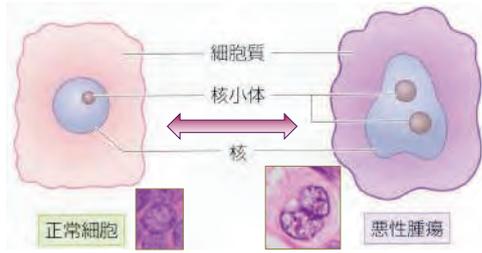
“がん”ってどんなもの？

「細胞異型 + 構造異型」



細胞異型

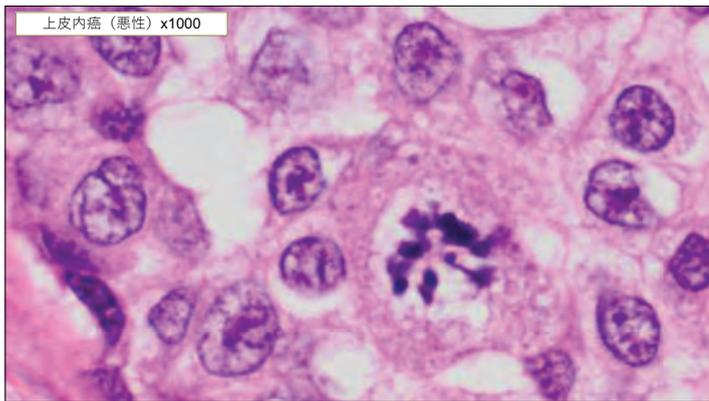
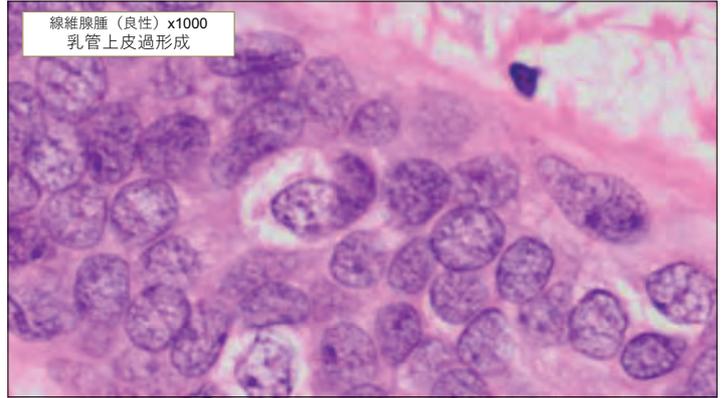
細胞異型：サイズが揃い（大小不同）・核異型・極性



正常細胞：かわいい

がん細胞：顔つきが悪い

【系統看護学講座 病理学】（医学書院）より

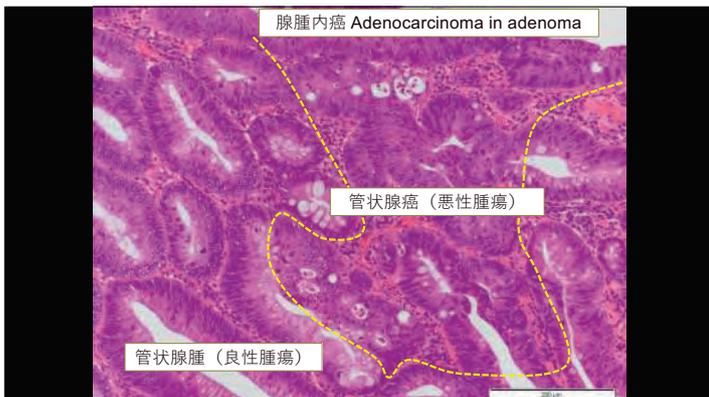


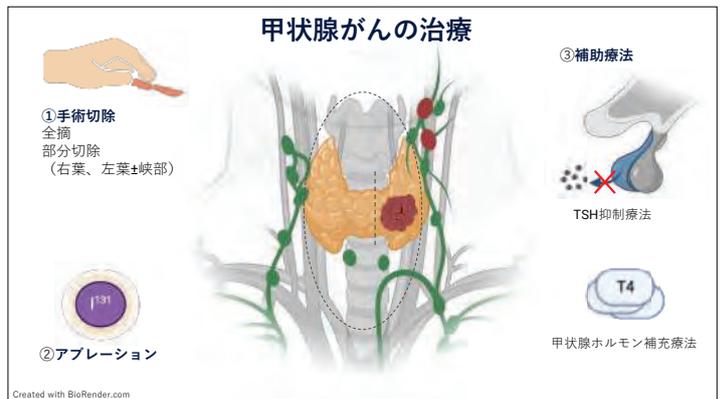
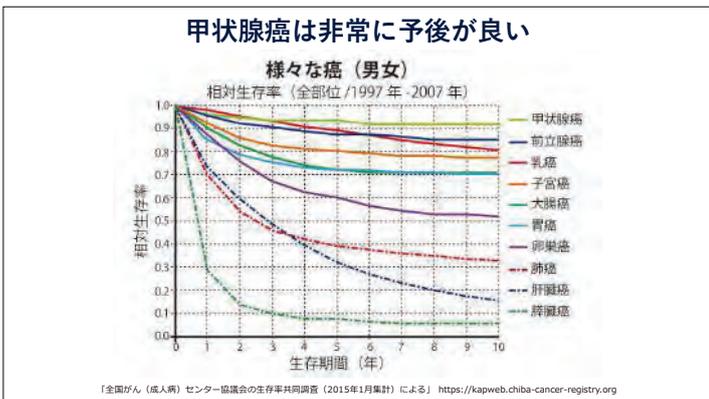
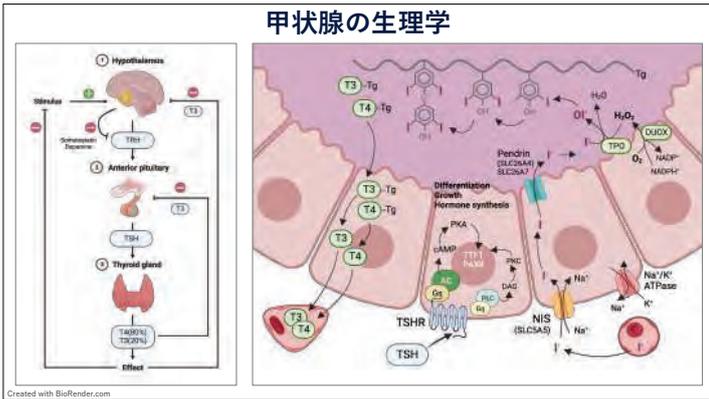
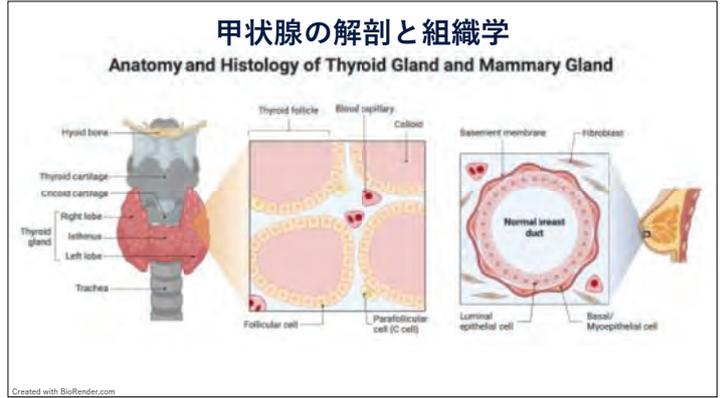
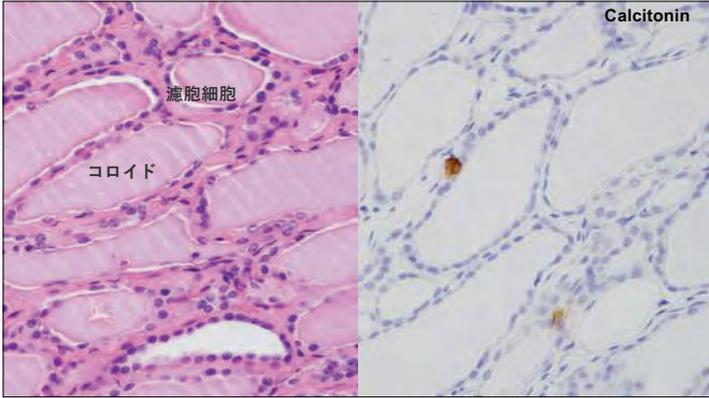
構造異型

細胞異型：細胞の顔つき、構造異型：全体のゆがみ



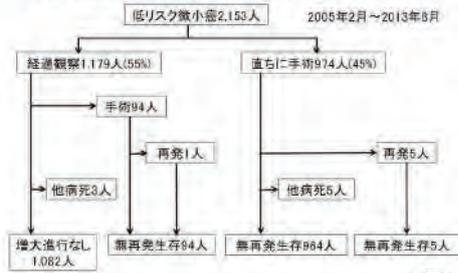
【はじめの一歩のイラスト病理学】（羊土社）より





小さい甲状腺乳頭癌は放っておいてもほぼ問題ない

低リスク微小乳頭癌の取扱いと腫瘍学的結果



Oda H, Miyazaki A, et al. Thyroid. 26:150-5, 2016

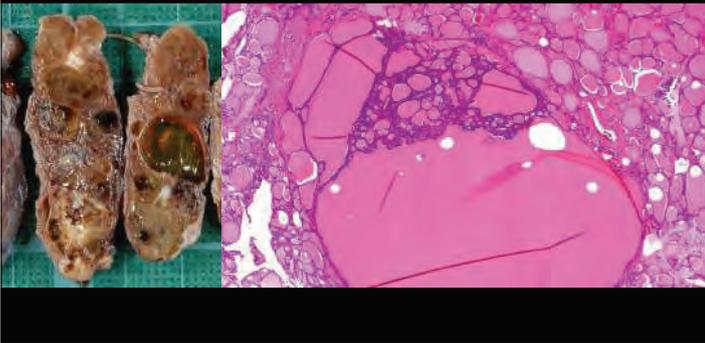


本日のメニュー

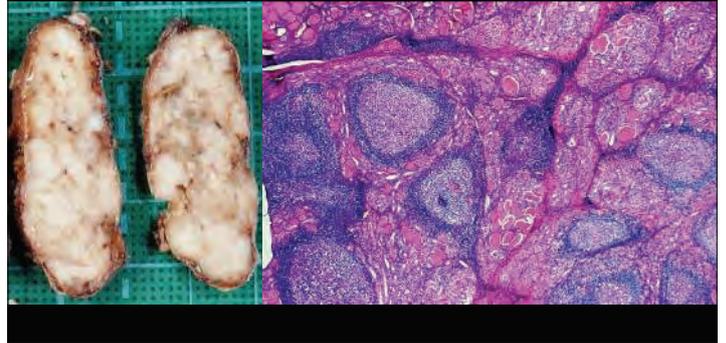
1. はじめに：病理学と甲状腺のおさらい
2. 甲状腺癌の病理組織学：基礎編
3. 甲状腺腫瘍のWHO分類：低リスク腫瘍と高異型度癌
4. 甲状腺穿刺吸引細胞診の見方
5. おわりに：試験で何を問われるか？

19

腺腫様甲状腺腫 (結節性過形成)



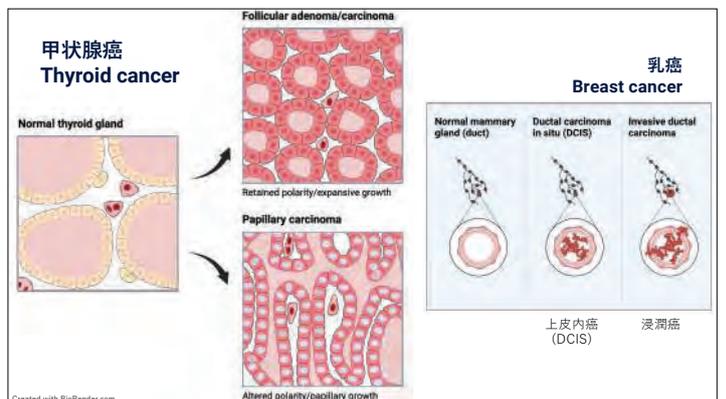
慢性甲状腺炎 (橋本病)



甲状腺癌の病理診断

甲状腺癌には
上皮内癌の概念がない

良性→いきなり悪性



『がん診断の基本：細胞異型 + 構造異型』

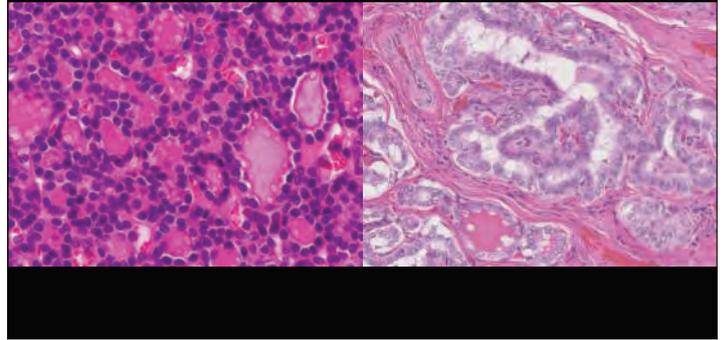
甲状腺乳頭癌は
ほぼ核所見だけで診断する

甲状腺濾胞癌は
被膜・血管侵襲で診断する
細胞異型では濾胞腺腫と区別がつかない

濾胞癌(濾胞性腫瘍)

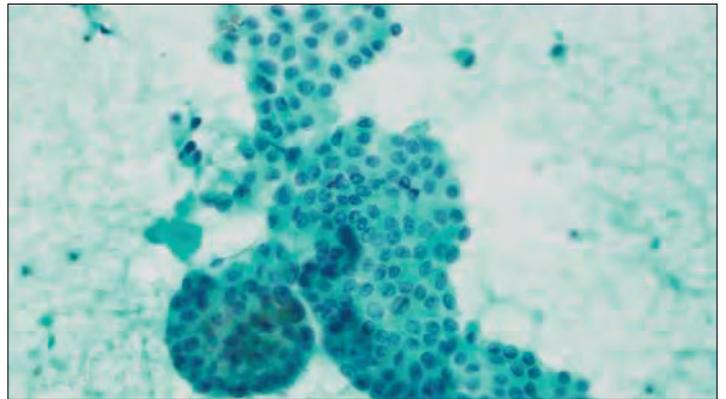
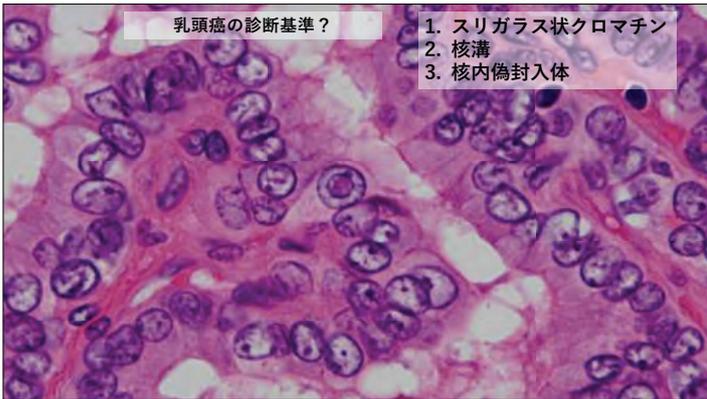
特徴的な核異型→乳頭癌

乳頭癌



乳頭癌の診断基準？

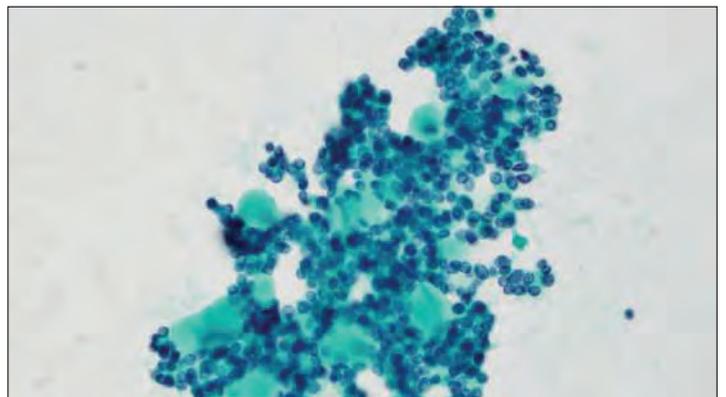
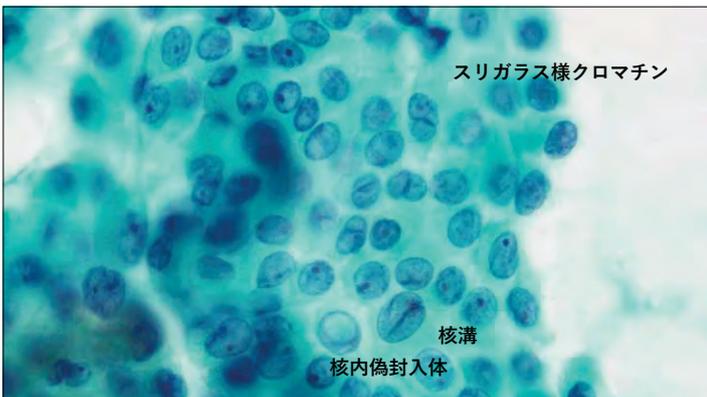
1. スリガラス状クロマチン
2. 核溝
3. 核内偽封入体

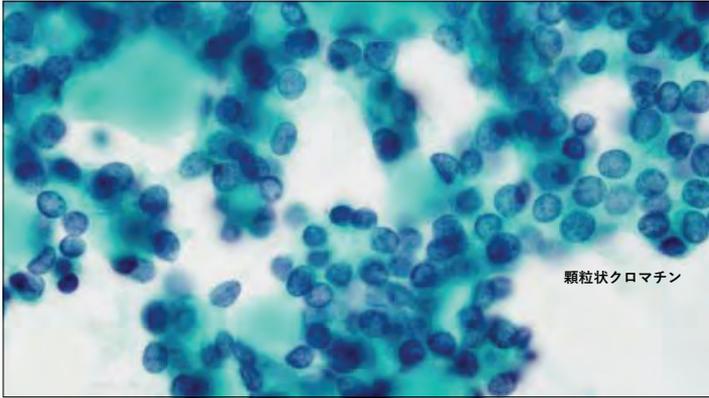


スリガラス様クロマチン

核溝

核内偽封入体





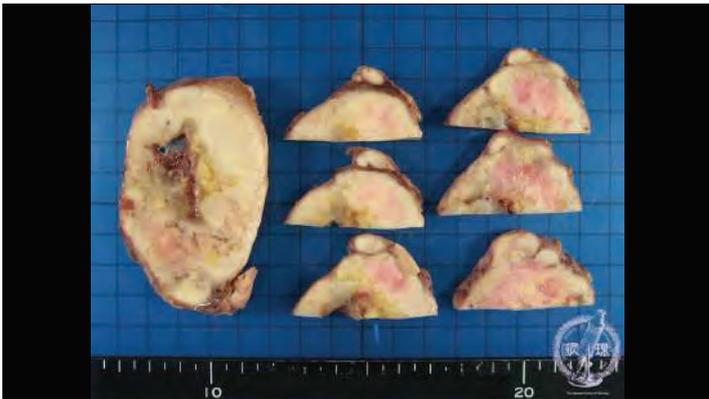
被膜・血管浸潤

被膜浸潤 (+) 被膜浸潤 (-)

被膜：もともと正常な甲状腺には存在しない
腫瘍の圧排によって形成される

血管浸潤 (+) 血管浸潤 (-)

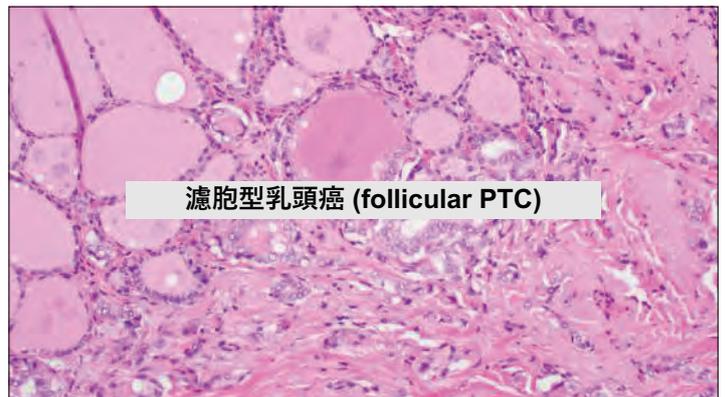
(甲状腺癌取扱い規約 第8版)

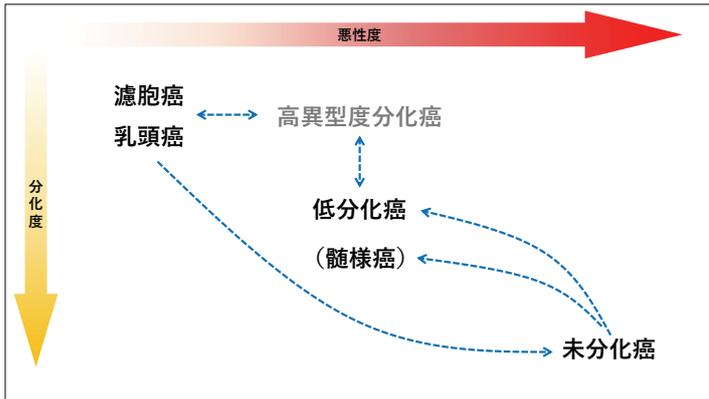


濾胞癌の細分類

	Traditional	WHO 4 th Ed (2017)	
顕微鏡的に分かる	微少浸潤型 Minimally invasive	Minimally invasive 微少浸潤型	Capsular invasion only
		Encapsulated angioinvasive 被包性血管浸潤型	Limited vascular invasion (< 4) * Extensive vascular invasion (≥ 4)
肉眼で分かる	広汎浸潤型 Widely invasive	Widely invasive 広汎浸潤型	

濾胞型乳頭癌 follicular PTC

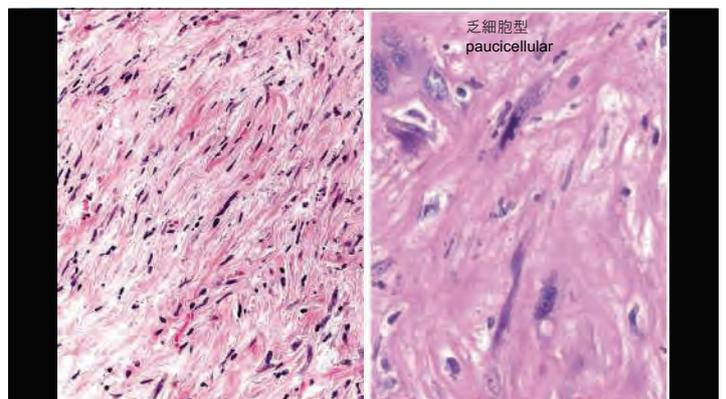
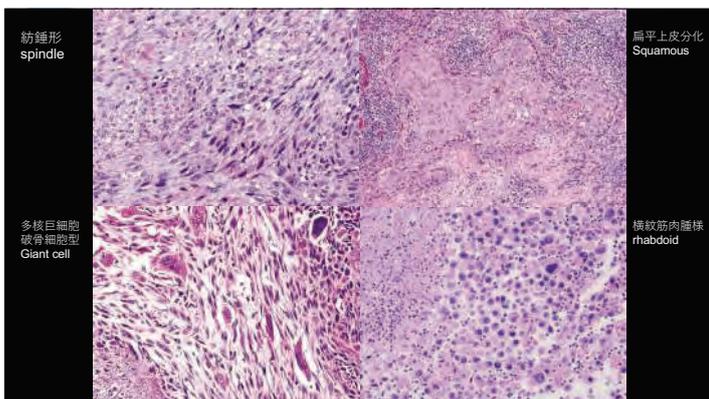
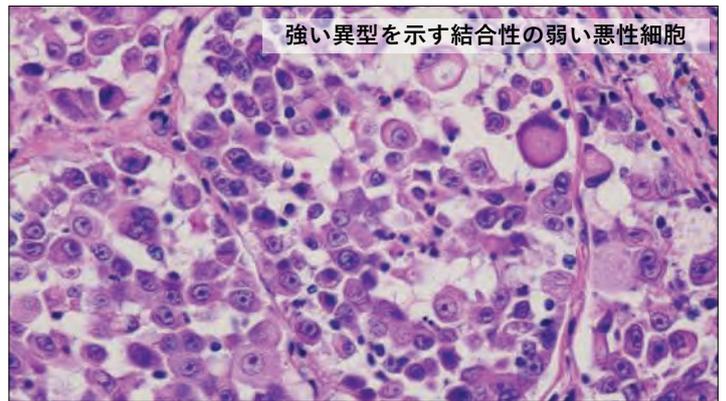
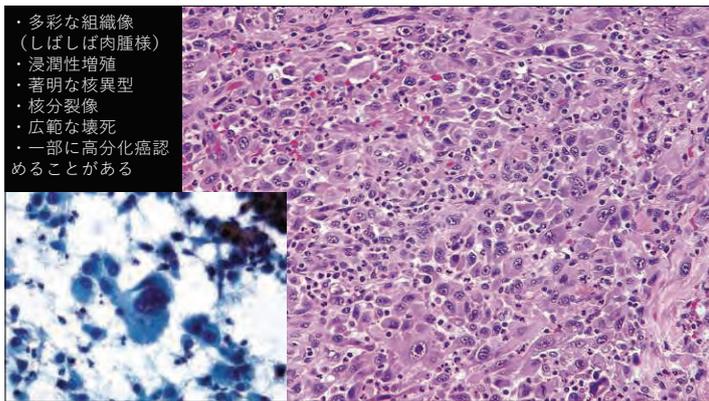




未分化癌 Anaplastic carcinoma

<定義>
 高度な構造異型、細胞異型を示す上皮性悪性腫瘍
 濾胞上皮由来の未分化な上皮性腫瘍で極めて悪性度が高い

*CK(focal+), TTF-1(-), PAX8(+)¹の場合が多い。





髄様癌 Medullary carcinoma

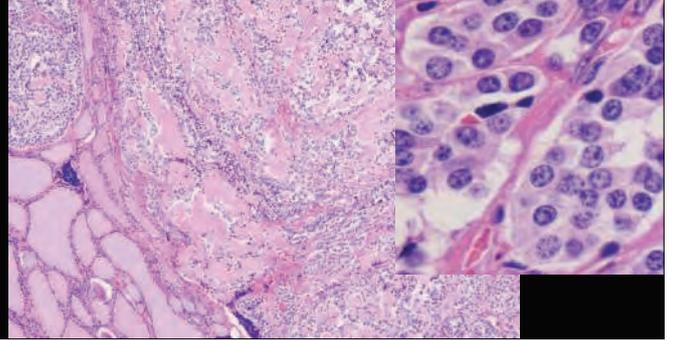
<定義>

C細胞由来の悪性上皮性腫瘍で、カルシトニンを分泌する
 遺伝性腫瘍の場合がある (*RET*遺伝子変異: MEN2, FMTC) (30%程度)
 両側・多発、C細胞過形成 (前駆病変)

* MEN2: 甲状腺髄様癌 + 副腎褐色細胞腫 + 副甲状腺腫瘍/機能亢進症

アミロイドの沈着を伴う (Acal; (プロ)カルシトニン)
 神経内分泌形質を有する

髄様癌

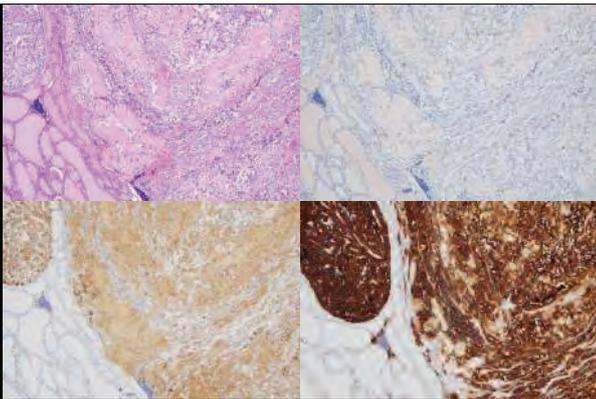


HE

Congo Red

Calcitonin

CEA



低分化癌 Poorly differentiated carcinoma

<定義>

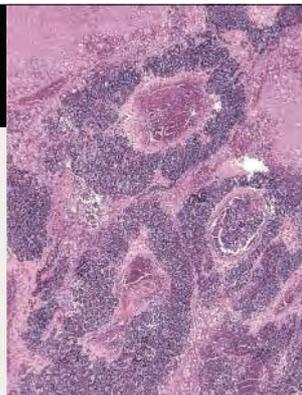
高分化癌(乳頭癌ないし濾胞癌)と未分化癌との中間的な形態像
 および生物学的態度を示す濾胞上皮細胞由来の悪性上皮性腫瘍

低分化癌

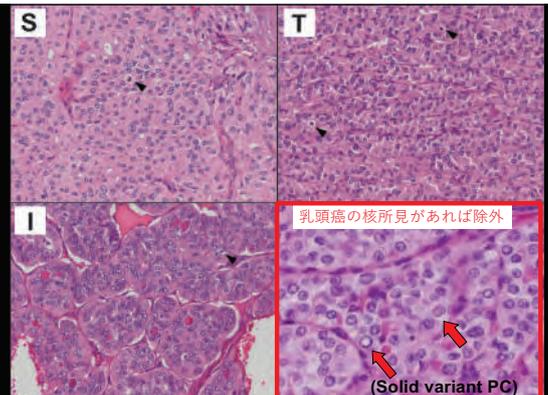
- ・ 充実性、索状、島状の増殖パターン
- ・ 核分裂像
- ・ 壊死

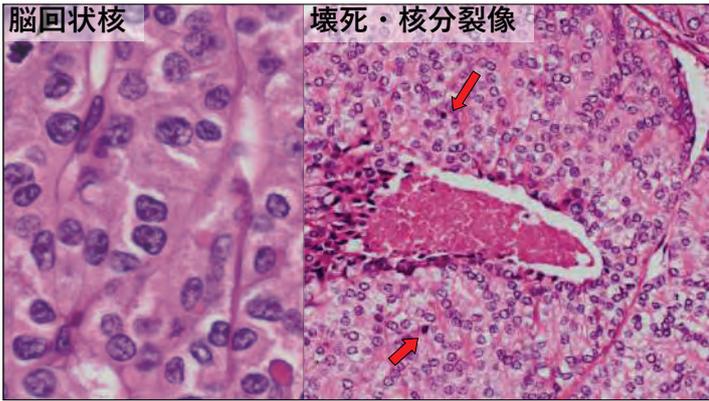


(WHO classification, 4th edition.)



低分化癌





甲状腺腫瘍の分類 (WHO4th, 取扱い規約第8版)

1. 良性腫瘍	高分化癌	3. 悪性腫瘍
a. 濾胞腺腫		a. 乳頭癌 ~90%
1) 好酸性細胞型濾胞腺腫		b. 濾胞癌 <10%
2) 明細胞型濾胞腺腫		浸潤様式からみた分類
3) 異型腺腫		1) 微小浸潤型濾胞癌
2. 境界悪性腫瘍		2) 被包型血管浸襲性濾胞癌
a. 硝子化索状腫瘍		3) 広汎浸潤型濾胞癌
b. その他の被包化濾胞型腫瘍		c. 低分化癌 ~1%
1) FT-UMP		d. 未分化癌 1%
2) WDT-UMP		e. 髓様癌 1-2%
3) NIFTP		

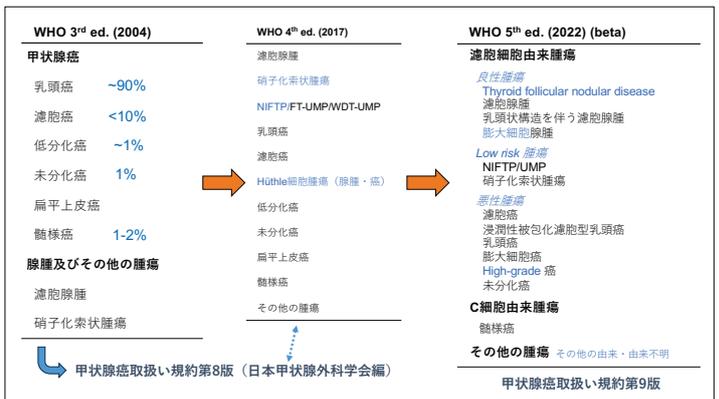
甲状腺癌の比較 1 (臨床情報)

	高分化癌 (乳頭癌)	高分化癌 (濾胞癌)	低分化癌	未分化癌	髓様癌
平均発症年齢	46.8	50歳代	55-63	60歳以上	30-40歳代
(甲状腺癌での) 割合	85-91%	~10%	0.3-7%	1-2%	1-2%
Male : female	1 : 3	1 : 2-2.5	1 : 1.3-2	1 : 1.5-2.5	1 : 1
5生率	95.8-97.9%	90-96%	60-70% (10生率 : 45%)	3-6ヶ月 (median survival)	78-97%

甲状腺癌の比較 2 (免疫組織化学)

	CK (AE1/3, CK7)	Tg (サイログロブリン)	TTF1	PAX8	Ki67 index	P53	Calcitonin
正常甲状腺濾胞上皮	+	+	+	+	<3%	-	-
高分化癌	+	+	+	+	<10%	-	-
低分化癌	+	decreased	+	+	10-30%	focal	-
未分化癌	focal	-	-	+ (-)	>30%	+	-
髓様癌	+	-	+	+/-	variable	+/-	+

- ### 本日のメニュー
- はじめに：病理学と甲状腺のおさらい
 - 甲状腺癌の病理組織学：基礎編
 - 甲状腺腫瘍のWHO分類：低リスク腫瘍と高異型度癌
 - 甲状腺穿刺吸引細胞診の見方
 - おわりに：試験で何を問われるか？

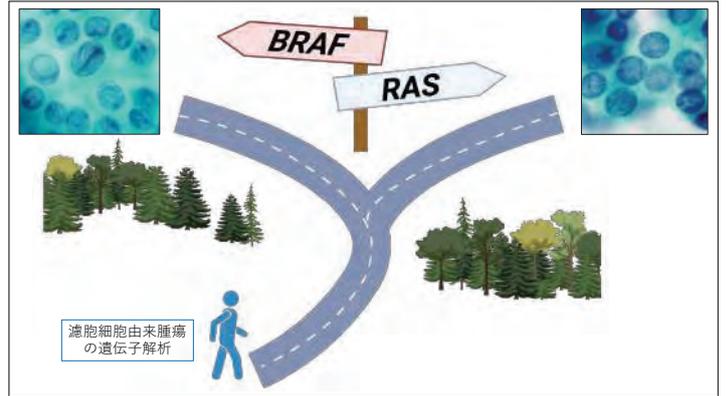


WHO5版改定のポイント

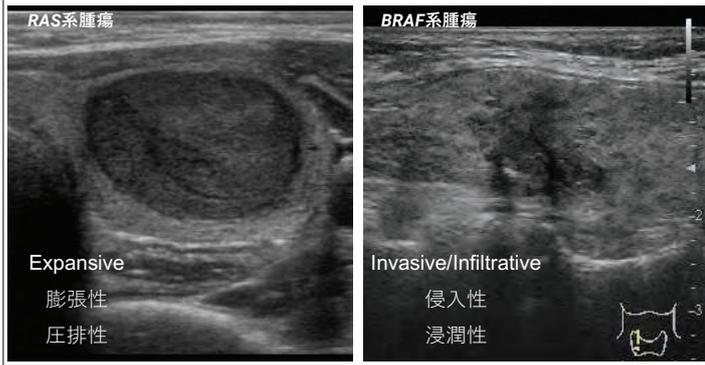
由来細胞・悪性度に基づく系統的分類に

甲状腺腫瘍の分子病理学 - 新WHO分類を読み解く8つのポイント
千葉知事 がん研究会 がん研究所 病理部 診断科 40(2): 103-113, 2023.
(Chiba T. Biomedicines, 2024.)

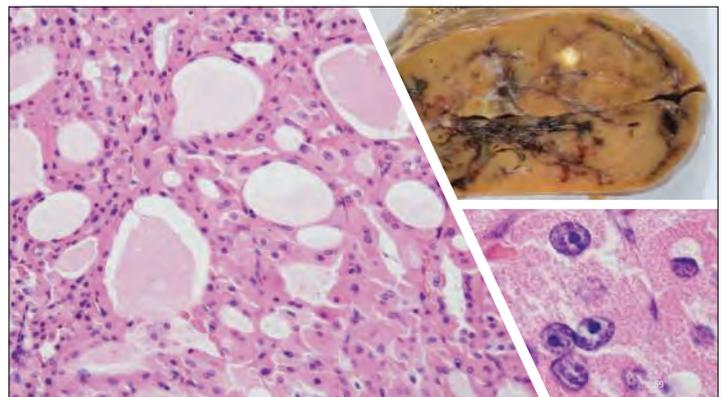
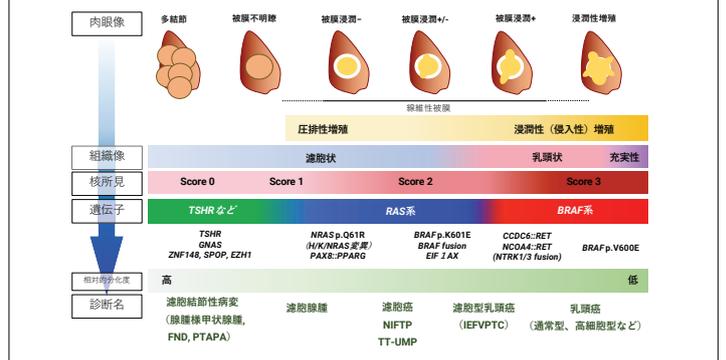
- 濾胞細胞由来腫瘍 (Follicular cell-derived neoplasms: FDN) の遺伝子異常
- FDNの分類
 - 良性病変について 甲状腺濾胞結節性病変 (Thyroid follicular nodular disease: TFND)、膨大細胞腫瘍
 - 低リスク腫瘍の導入 境界悪性病変 (NIFTP, UMP, HTT) はLow-risk腫瘍に
 - 未分化癌に関する変更 扁平上皮癌はに未分化癌に
- High-grade carcinomas : 分化型高異型度癌 + 低分化癌

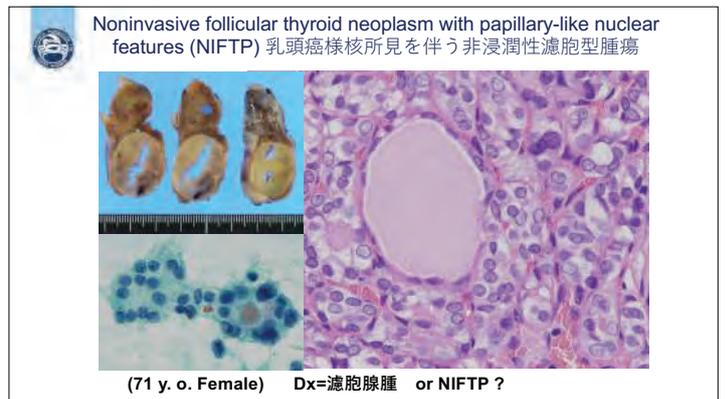
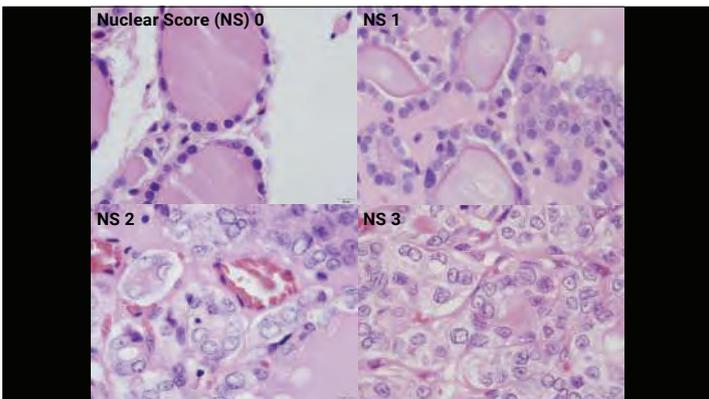
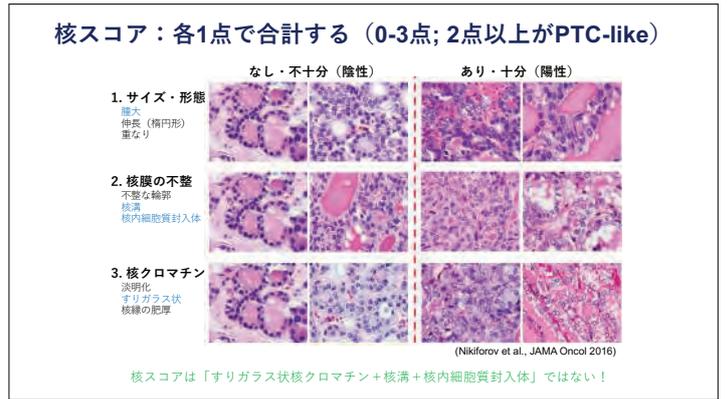
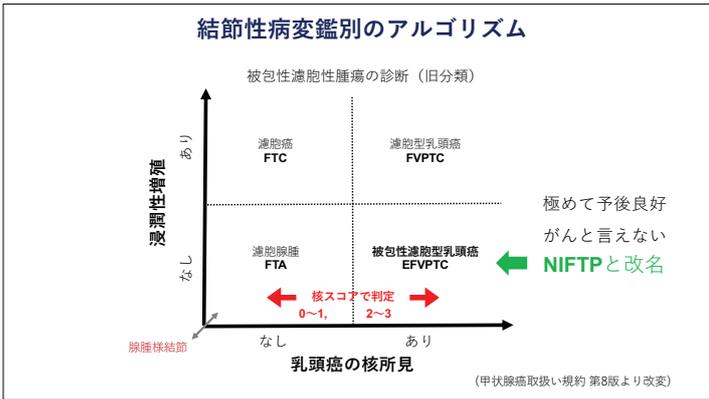
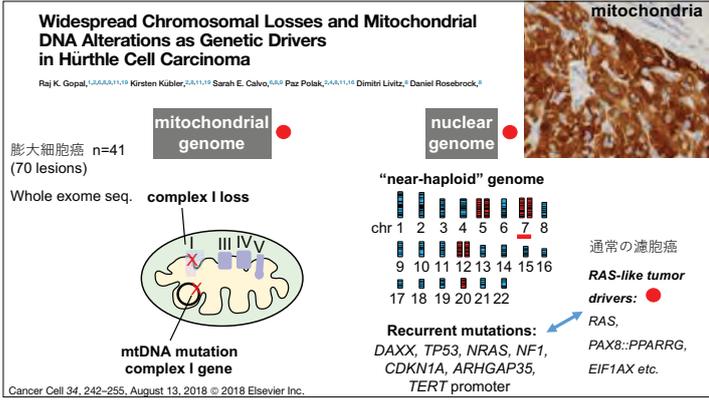


典型的なRAS系腫瘍とBRAF系腫瘍のエコー像



甲状腺分化癌の形態と遺伝子異常





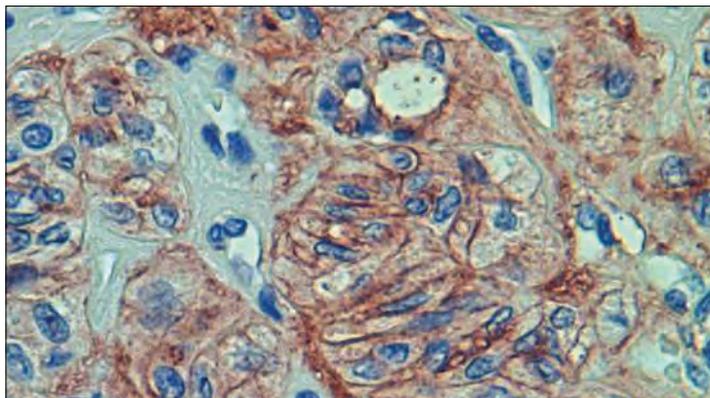
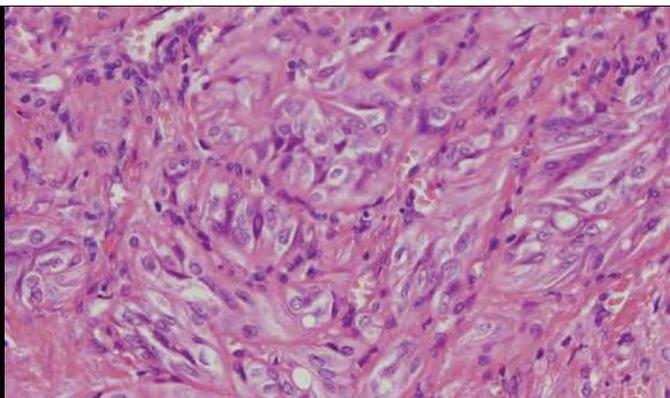
乳頭癌様核所見を伴う非浸潤性濾胞型腫瘍
Noninvasive follicular thyroid
neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP)

< NIFTPの診断基準 >

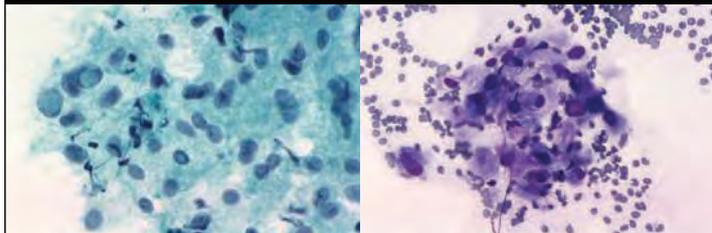
- 被包化された境界明瞭な結節である
- 濾胞構造よりなる
- 乳頭癌に特徴的な核所見を有する (score 2以上)
- 血管浸潤や被膜浸潤を認めない
- 腫瘍壊死を認めない
- 核分裂像 < 3個/10HPF
- BRAF p.V600E、RET/PTC転座、TERT promoter変異なし

甲状腺乳頭癌の核所見があるのに
癌でない場合もある

硝子化索状腫瘍



硝子化索状腫瘍



本日のメニュー

1. はじめに：病理学と甲状腺のおさらい
2. 甲状腺癌の病理組織学：基礎編
3. 甲状腺腫瘍のWHO分類：低リスク腫瘍と高異型度癌
4. 甲状腺穿刺吸引細胞診の見方
5. おわりに：試験で何を問われるか？

甲状腺癌の診断は ほぼ細胞診による



腫瘍 → 細胞診 → 組織診 → 治療法選択

手術：組織型の確定

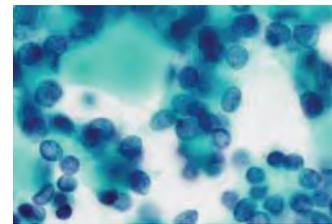
甲状腺結節の鑑別診断における穿刺吸引細胞診の診断能は？

考慮したアウトカム

- ✓ 細胞診の感度、特異度
- ✓ 細胞診の各診断カテゴリーにおける悪性の頻度

エビデンス

- 細胞診の感度は95-97%、特異度は47-51%である
- 各カテゴリーにおける悪性の頻度
 - Unsatisfactory (検体不適正)：12%
 - Benign (良性)：5%
 - AUS/FLUS (意義不明)：17%
 - FN/SFN (濾胞性腫瘍)：25%
 - Susp Malignancy (悪性の疑い)：72%
 - Malignancy (悪性)：98%

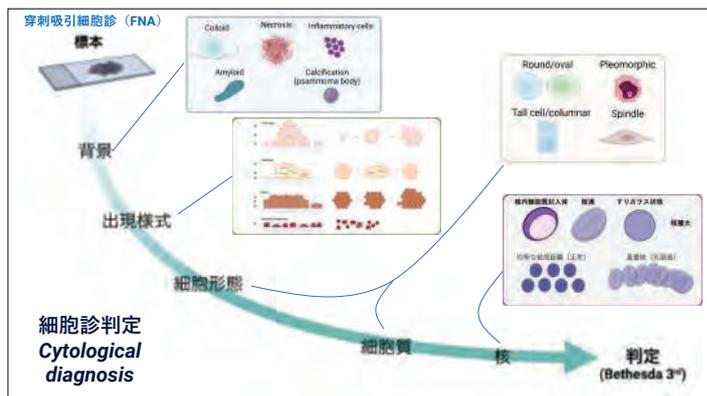
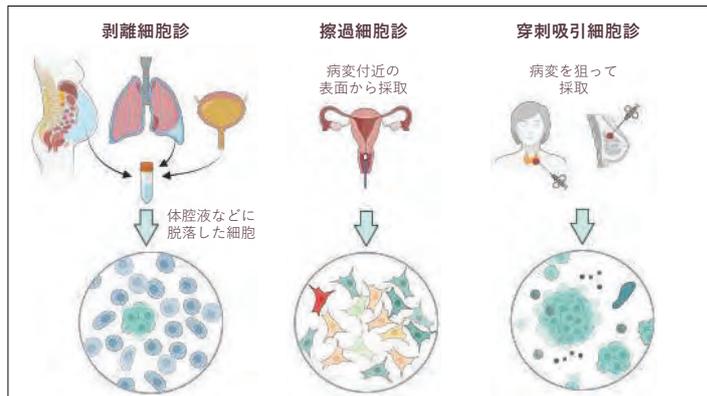


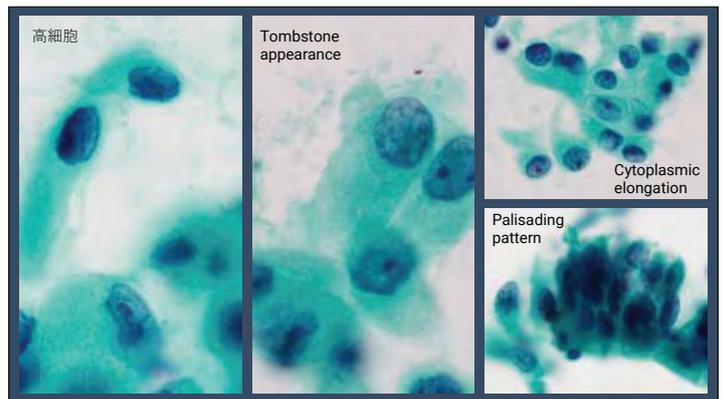
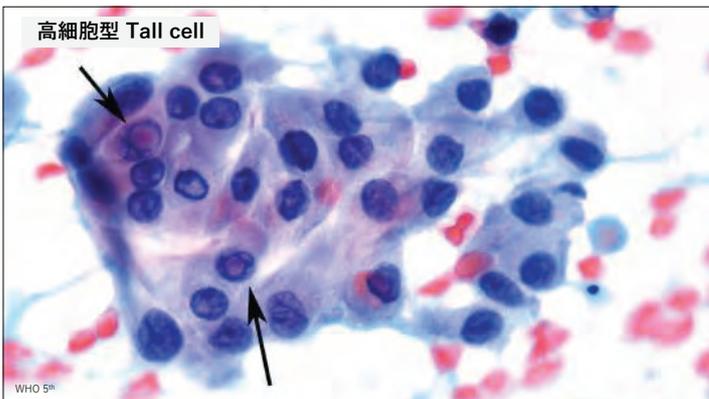
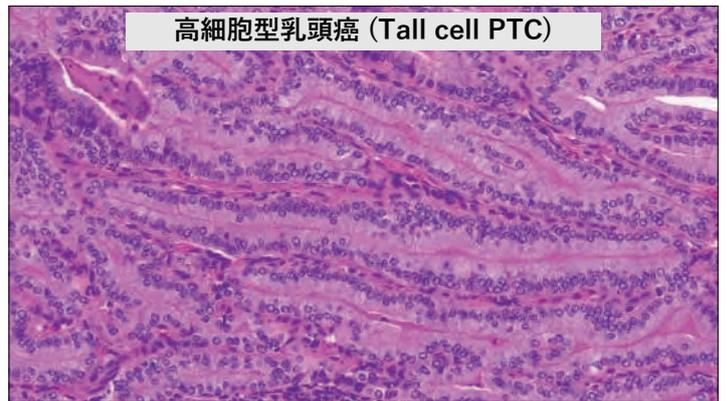
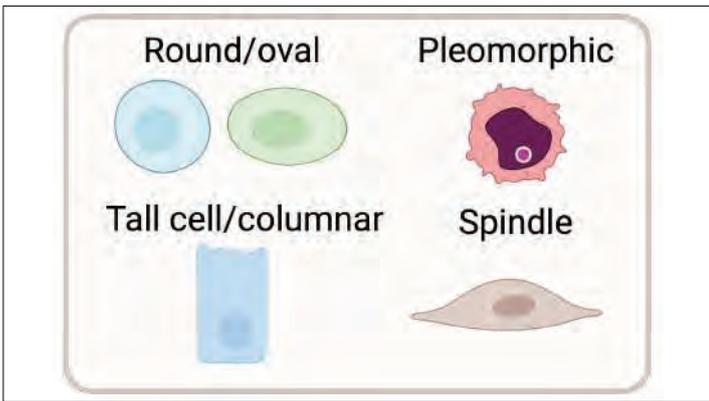
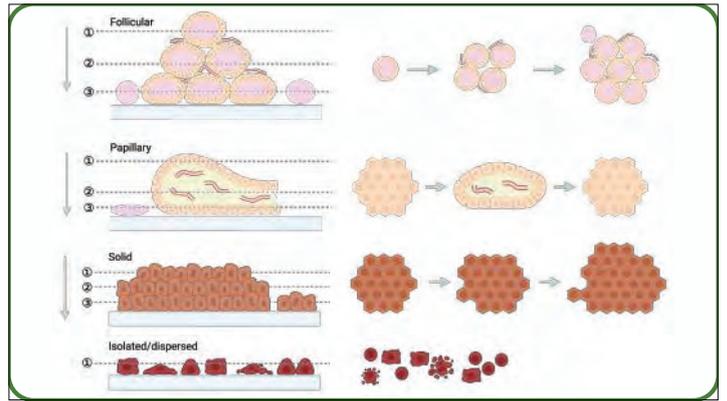
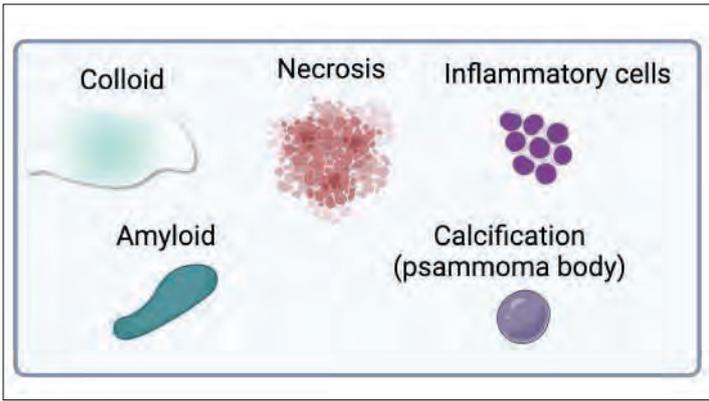
手術

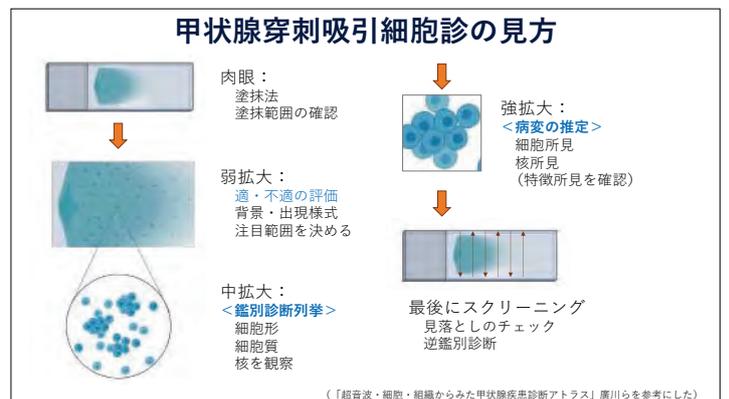
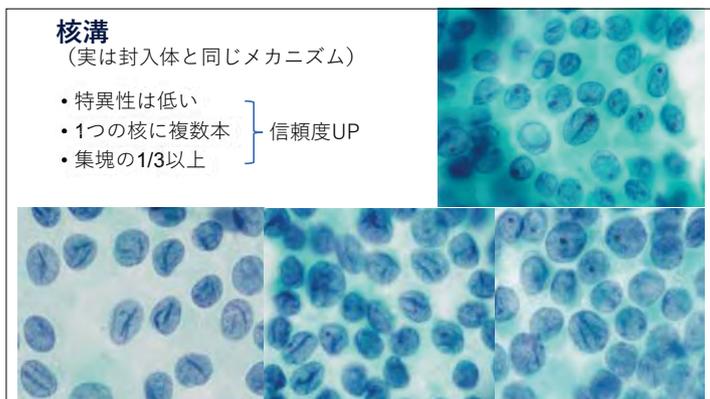
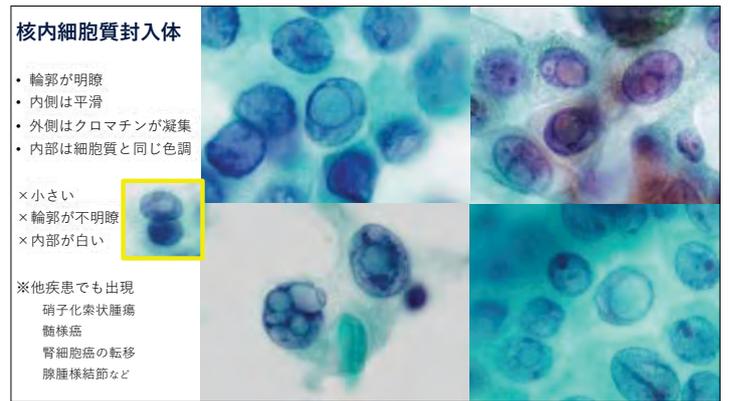
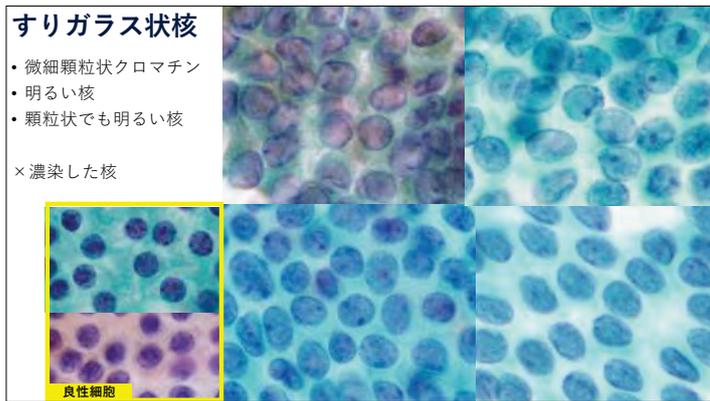
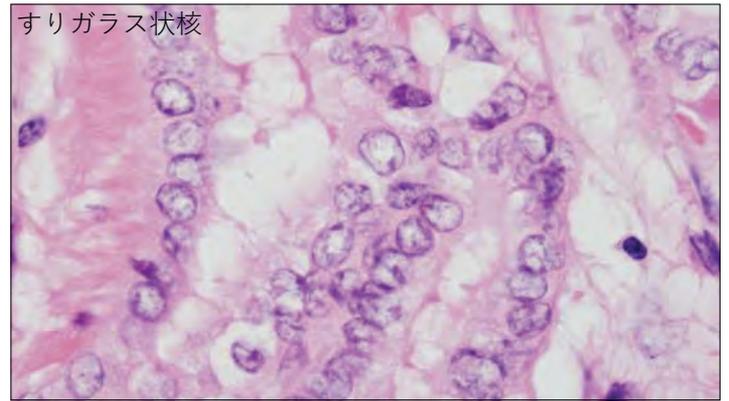
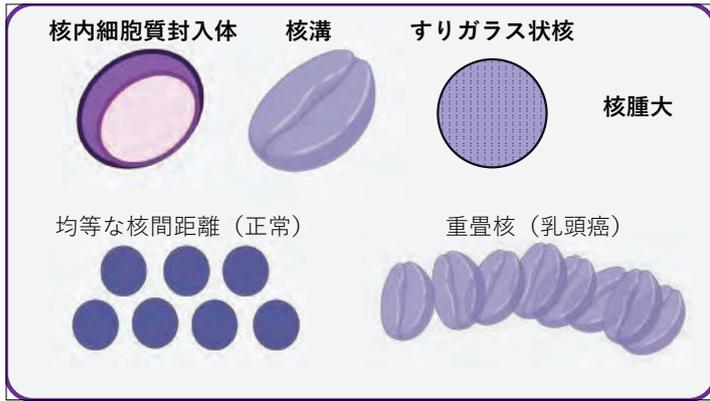
(甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018より)

甲状腺結節 → 細胞診 (LBC含む) → 組織診 → 治療 (切除)

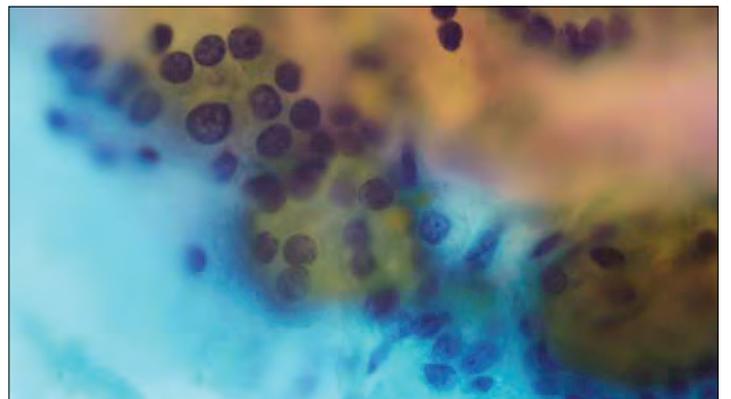
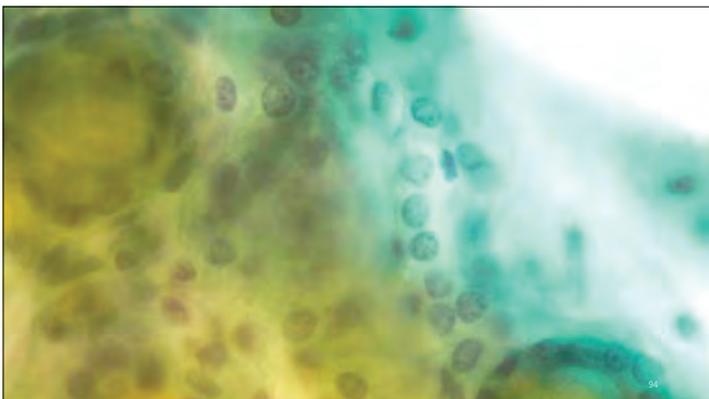
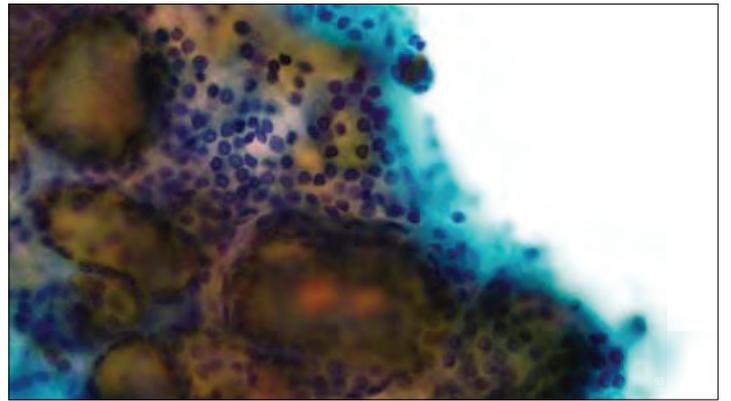
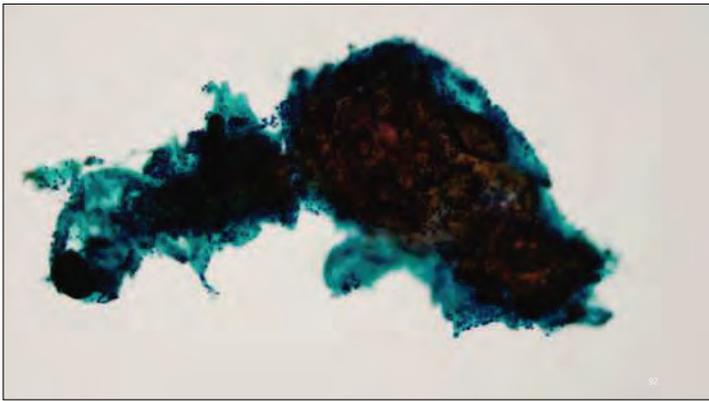
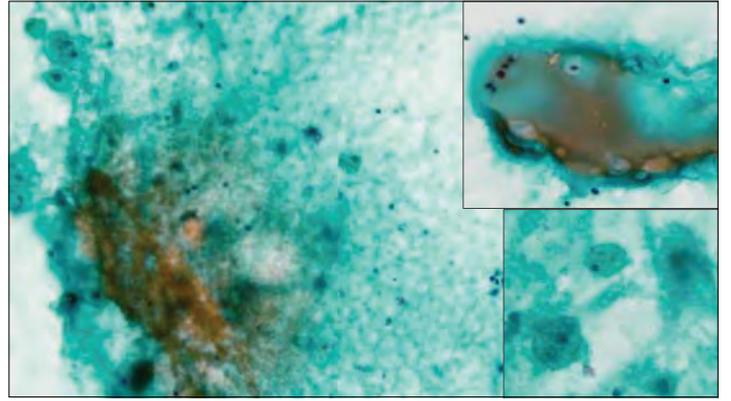
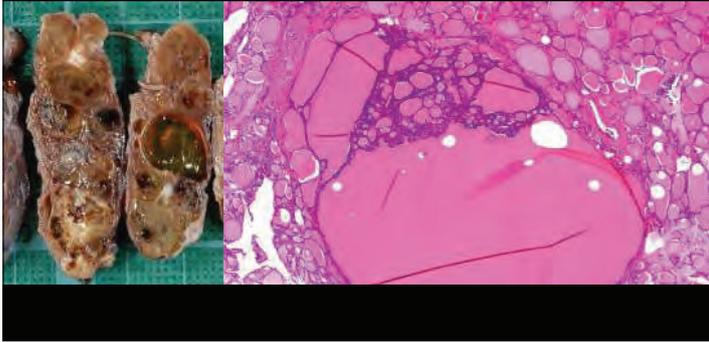
Bethesda, 3 rd (2023) カテゴリー	臨床的対応	第9版甲状腺癌取り扱い規約 (2019)
I. Non-diagnostic	再検	検体不適 Unsatisfactory 嚢胞液 Cyst fluid
II. Benign	経過観察 (臨床的ないし超音波による)	良性 Benign
III. AUS (Atypia of undetermined significance) AUS-nuclear atypia, AUS-other	再検、遺伝学的検査、診断的葉切除、サーベイランス	意義不明 Undetermined significance
IV. Follicular neoplasm (FN)	遺伝学的検査、診断的葉切除	濾胞性腫瘍 Follicular neoplasm
V. Suspicious for malignancy	遺伝学的検査、診断的葉切除ないし全摘	悪性疑い Suspicious for malignancy
VI. Malignant	葉切除ないし全摘	悪性 Malignant

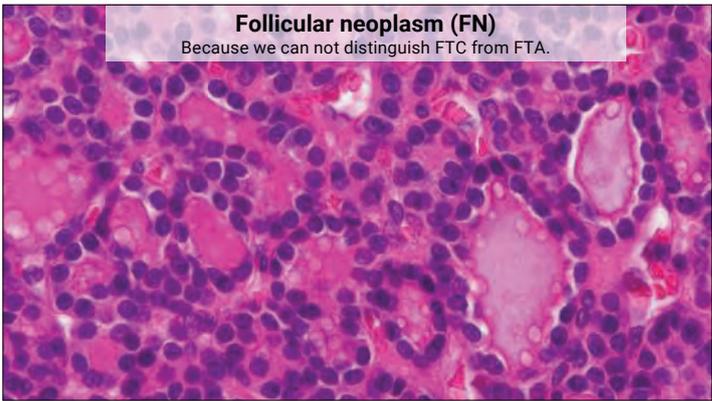
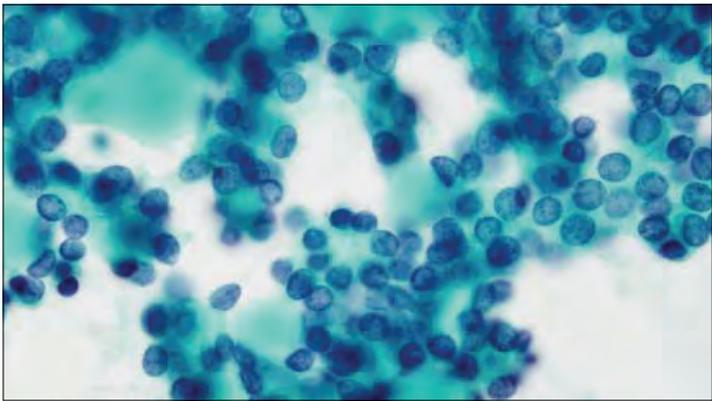
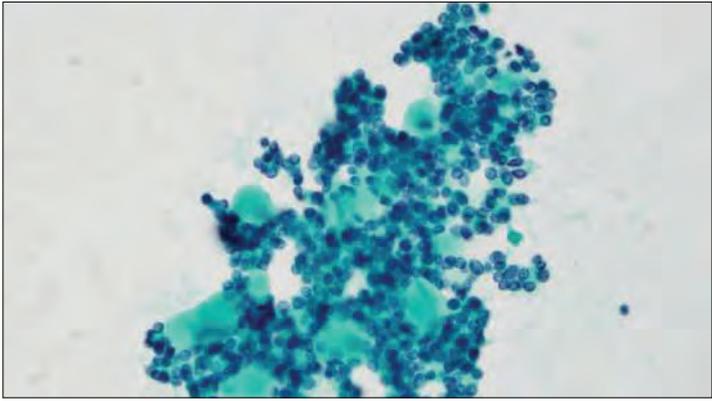
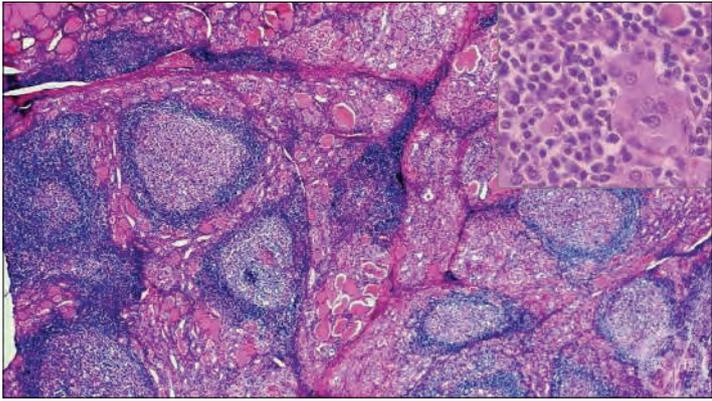
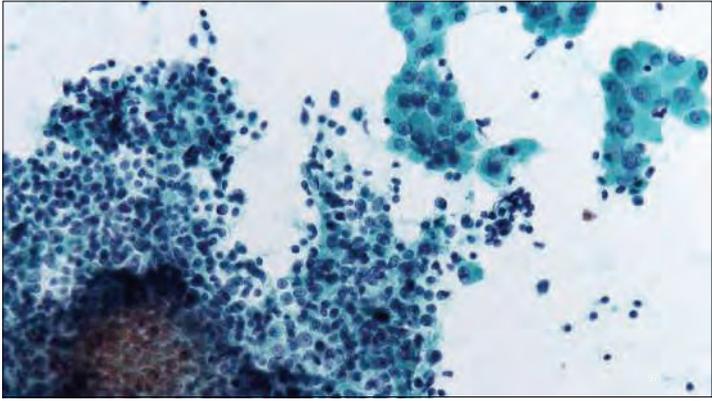
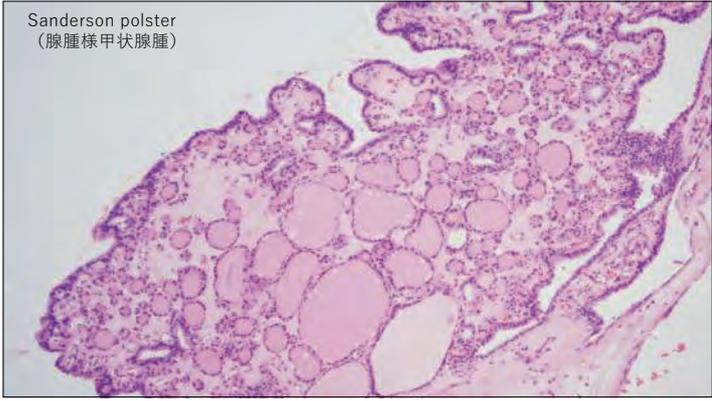


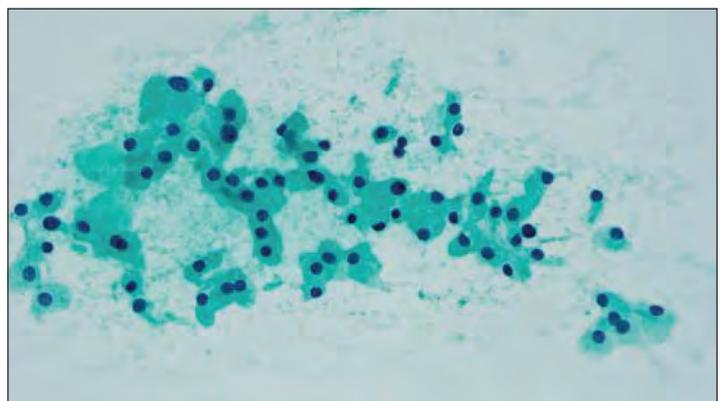
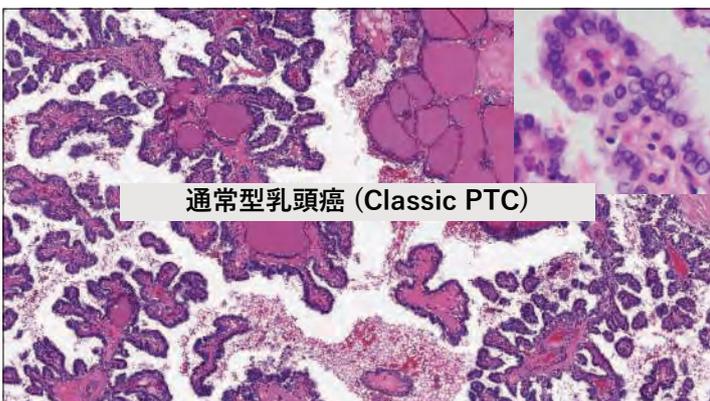
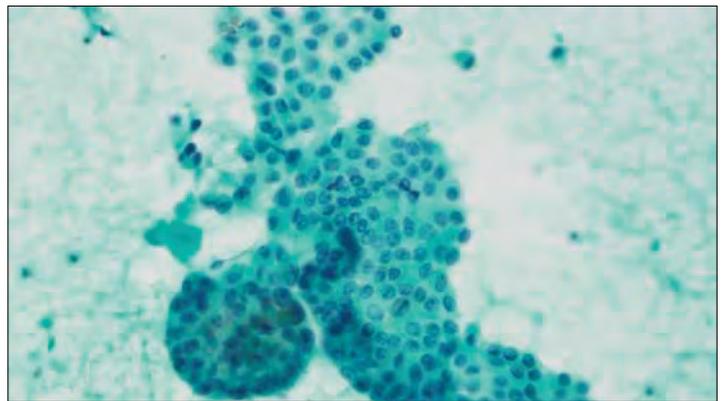
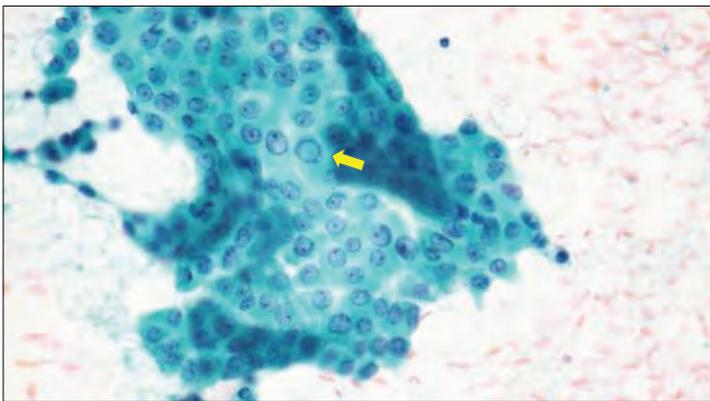
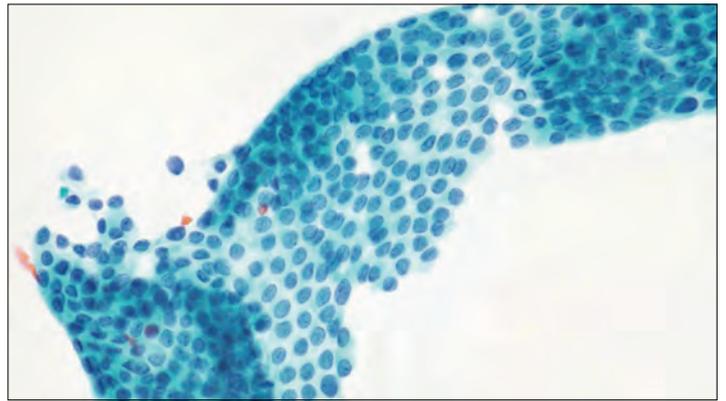
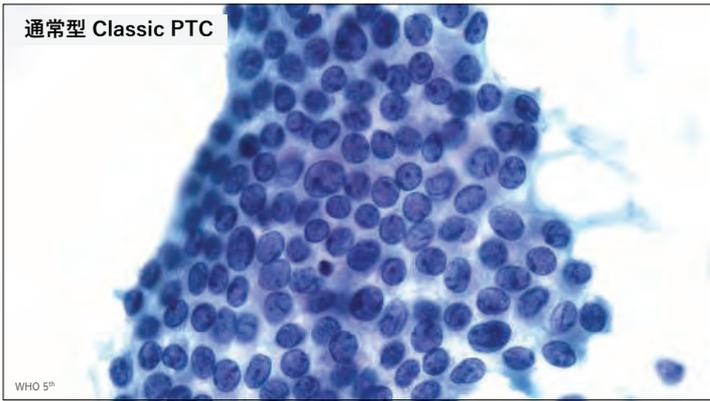


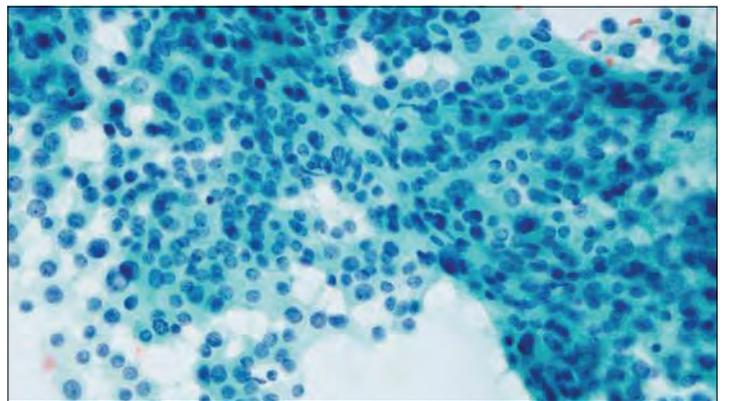
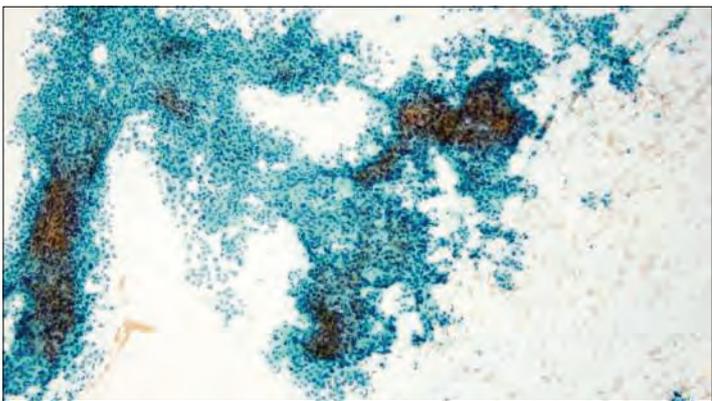
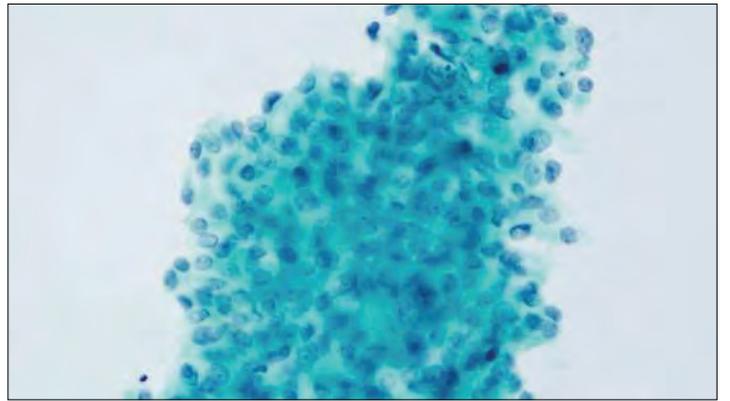
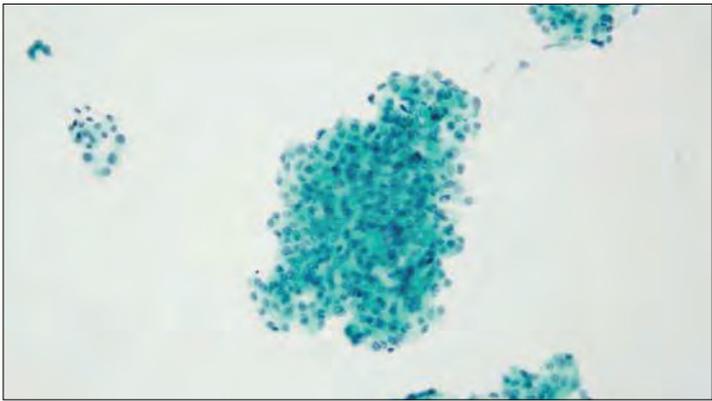
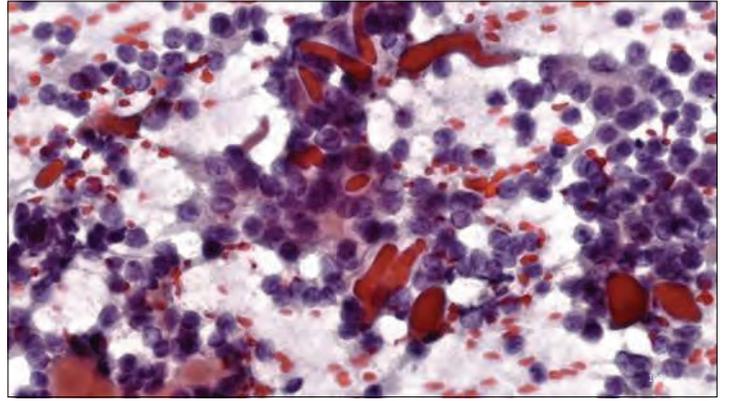
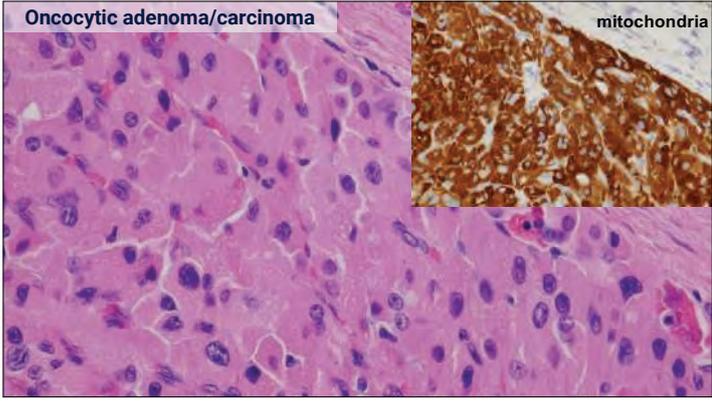


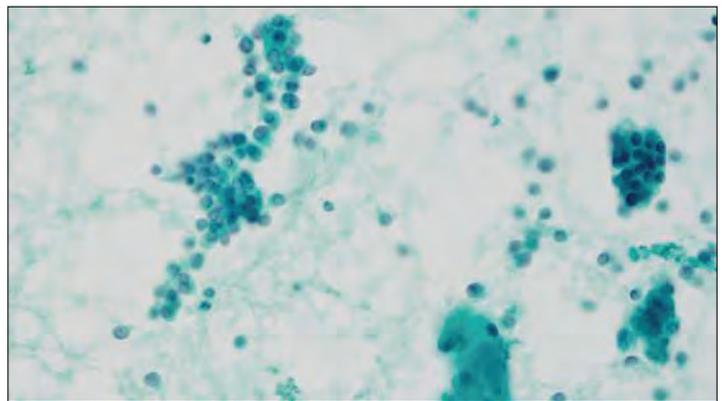
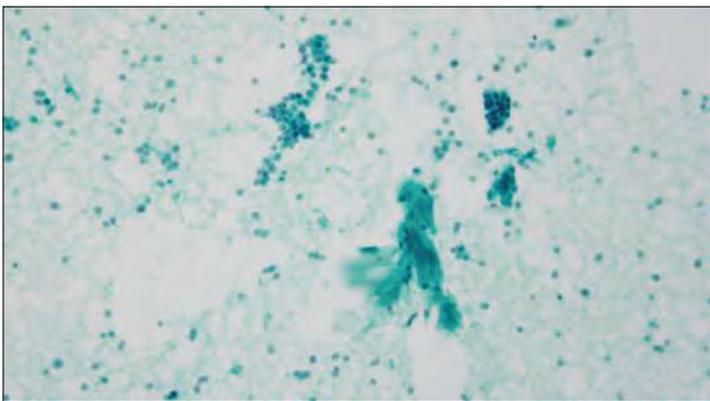
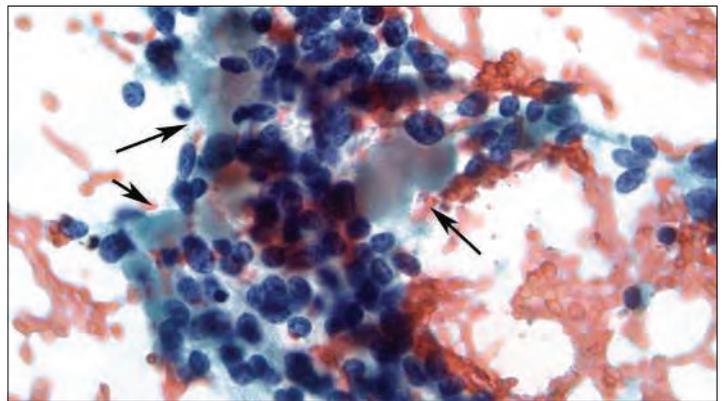
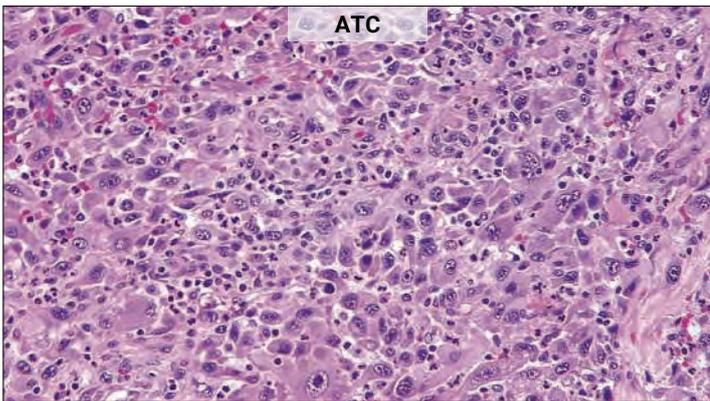
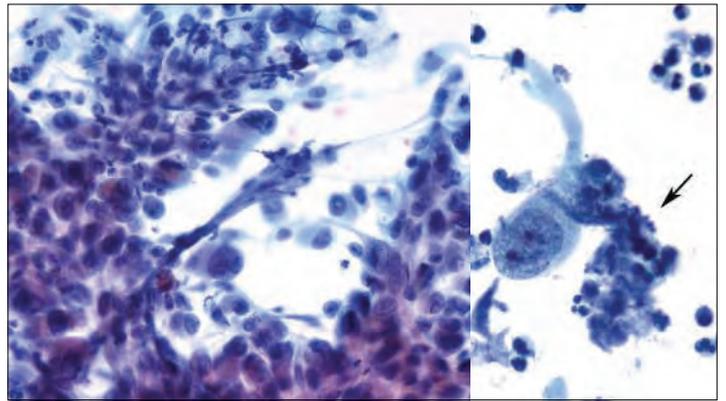
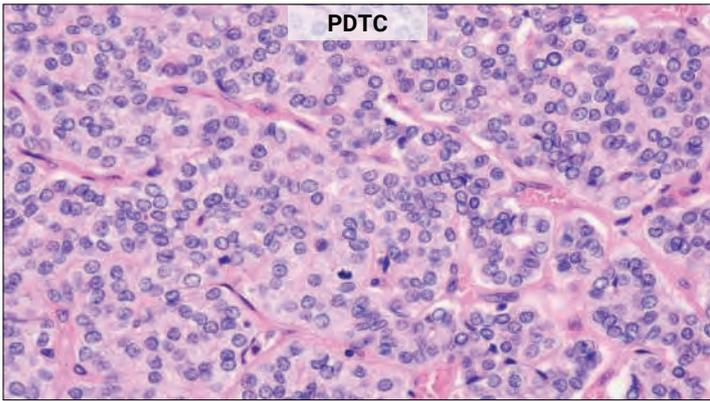
腺腫樣甲状腺腫（結節性過形成）

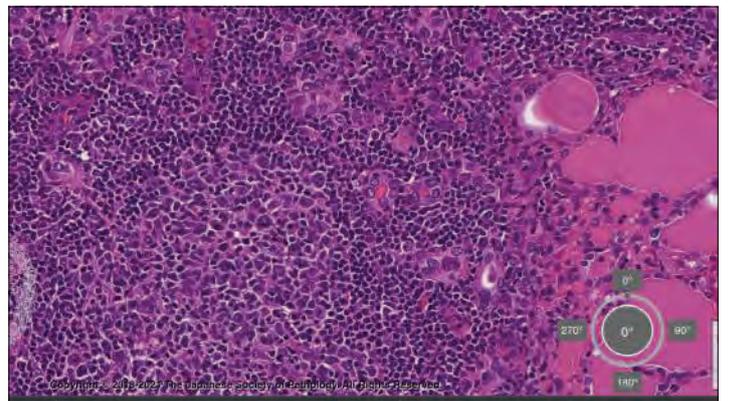
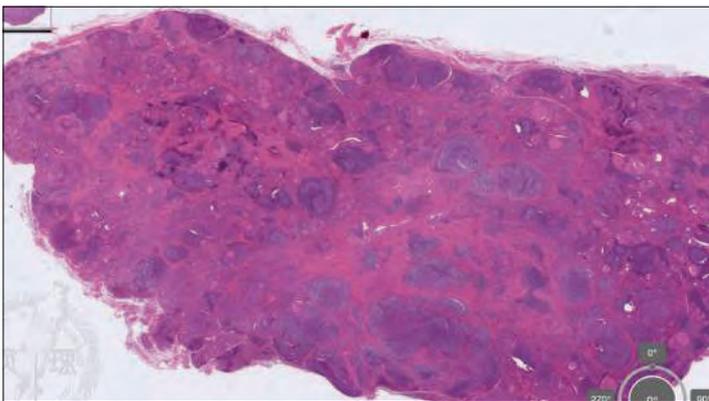
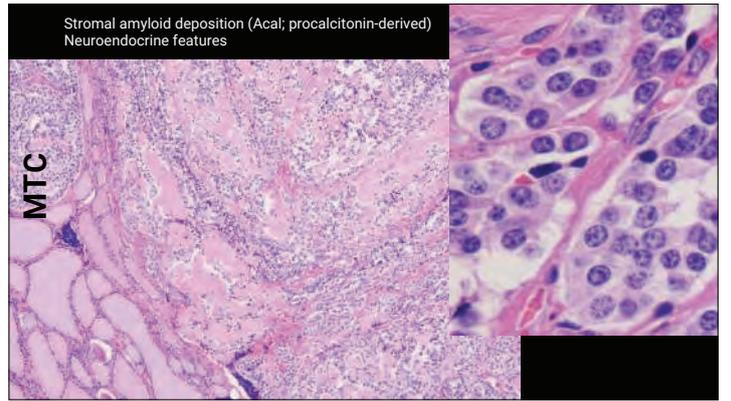
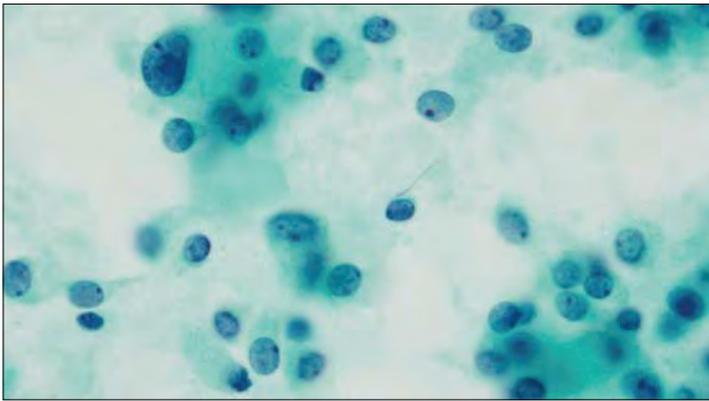
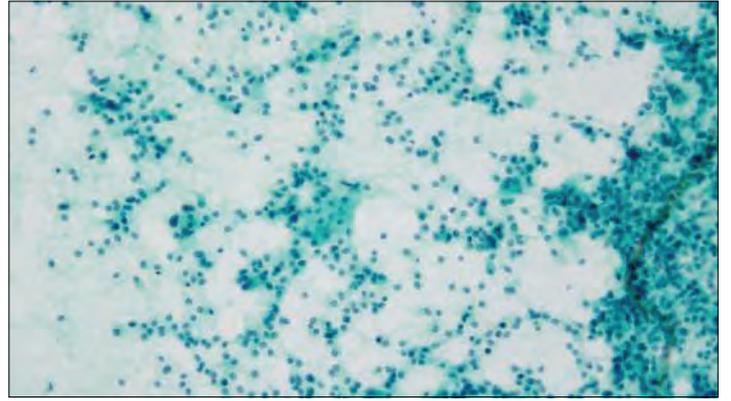
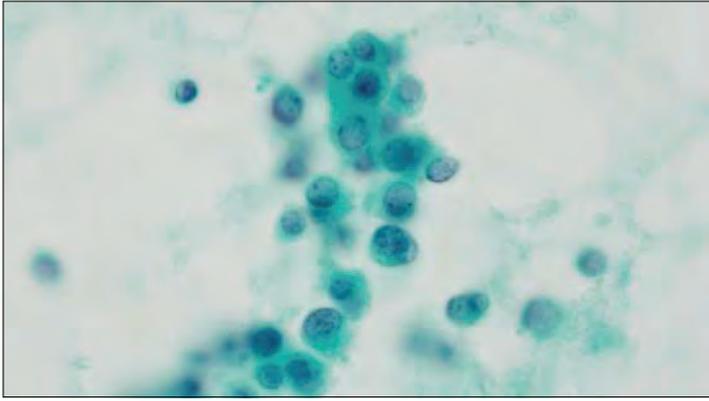




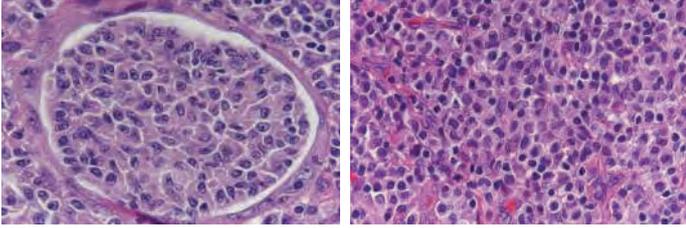






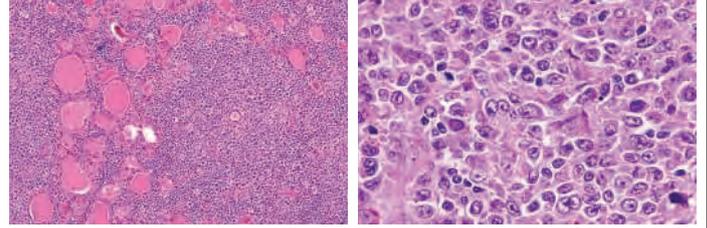


Extranodal marginal zone lymphoma (MALT lymphoma)

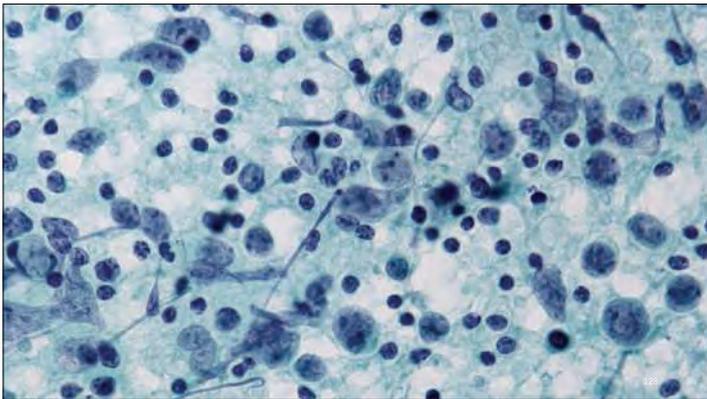


126

Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

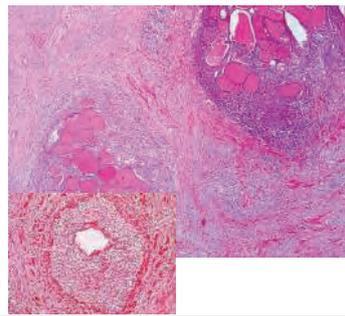


127



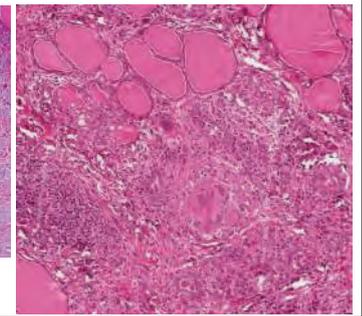
Riedel甲状腺炎

著明な膠原線維増生、女性に多い(40-60歳)
IgG4関連疾患として発症することがある



亜急性甲状腺炎

咽頭炎・呼吸器感染に続いて起こる肉芽腫性炎
発熱、頸部痛あり



本日のメニュー

1. はじめに：病理学と甲状腺のおさらい
2. 甲状腺癌の病理組織学：基礎編
3. 甲状腺腫瘍のWHO分類：低リスク腫瘍と高異型度癌
4. 甲状腺穿刺吸引細胞診の見方
5. おわりに：試験で何を問われるか？

130

細胞検査士資格認定試験画像問題

第54回(2021年度)

問2 年齢23歳、女性
主訴または臨床所見——下腹部腫瘍
採取方法、染色法——擦印、Pap.染色
解答 ①卵巣甲状腺腫

問53 年齢61歳、女性
主訴または臨床症状——甲状腺腫瘍
採取方法、染色法——穿刺吸引、Pap.染色
解答 ③乳頭癌

問59 年齢60歳、女性
主訴または臨床症状——甲状腺腫瘍
採取方法、染色法——穿刺吸引、Pap.染色
解答 ②亜急性甲状腺炎

第55回(2022年度)

問53 年齢65歳、女性
主訴または臨床症状——甲状腺腫瘍
採取方法、染色法——穿刺吸引、Pap.染色
解答 ④未分化癌

第56回(2023年度)

問50 年齢33歳、女性
主訴または臨床症状——甲状腺腫瘍
採取方法、染色法——穿刺吸引、Pap.染色
解答 ⑤髓様癌

問59 年齢62歳、女性
主訴または臨床症状——甲状腺腫瘍
採取方法、染色法——穿刺吸引、Pap.染色
解答 ②濾胞性腫瘍

問54 年齢63歳、女性
主訴または臨床症状——甲状腺腫瘍
採取方法、染色法——穿刺吸引、Pap.染色
解答 ③乳頭癌

131

第54回細胞検査士資格認定試験筆記

1. 小葉構造を示す臓器・器官として正しいものはどれですか。

A. 肺	1. A, B
B. 乳腺	2. A, E
C. 脾臓	3. B, C
D. 副腎	4. C, D
E. 甲状腺	5. D, E
5. 砂粒体の出現頻度が高い腫瘍として正しいものはどれですか。

A. 髄膜腫	1. A, B
B. 神経鞘腫	2. A, E
C. 扁平上皮癌	3. B, C
D. 顆粒膜細胞腫	4. C, D
E. 甲状腺乳頭癌	5. D, E
6. 線毛を有する臓器・器官として正しいものはどれですか。

A. 尿管	1. A, B
B. 卵管	2. A, E
C. 気管支	3. B, C
D. 甲状腺	4. C, D
E. 唾液腺	5. D, E
10. 臓器・器官と胚葉の組合せで正しいものはどれですか。

1. 脾臓	内胚葉
2. 甲状腺	中胚葉
3. 副腎皮質	外胚葉
4. 副腎髄質	内胚葉
5. 下垂体後葉	外胚葉

132

第54回細胞検査士資格認定試験筆記

11. 腫瘍の発生と性差について正しいものはどれですか。

1. 中皮腫は女性に多い。
2. 尿路上皮癌は男性に多い。
3. 甲状腺濾胞癌は男性に多い。
4. 肝血管筋脂肪腫は男性に多い。
5. 膠粘性性養胞腫瘍は男性に多い。
20. ホルモンと産生細胞の組合せで誤っているものはどれですか。

1. プロラクチン	下垂体前葉細胞
2. エストロゲン	顆粒膜細胞
3. サイロキシシン	甲状腺濾胞上皮細胞
4. パラソルモン	副甲状腺主細胞
5. アルドステロン	副腎髄質細胞
5. 甲状腺疾患について正しいものはどれですか。

A. パセドウ病を細胞診で判定することは困難である。	1. A, B
B. 腺腫様甲状腺腫は多彩な細胞像を示す。	2. A, E
C. 慢性甲状腺炎では、全角性の核陰影形成が観察される。	3. B, C
D. 濾胞腫瘍ではSanderson polster が観察される。	4. C, D
E. プランマー病はほとんど悪性腫瘍である。	5. D, E
18. 甲状腺悪性腫瘍について誤っているものはどれですか。

1. 髄核ではアミロイドを認める。
2. 乳頭癌の頻度が最も高い。
3. リンパ腫の多くはB細胞性である。
4. 低分化癌細胞の核は乳頭癌と同様の所見を示す。
5. 未分化癌の細胞出現パターンは多彩である。

133

第55回細胞検査士資格認定試験筆記

1. 遺伝性腫瘍と原因遺伝子の組合せで正しいものはどれですか。

A. 家族性大腸腺腫症	APC	1. A, B
B. 遺伝性びまん性胃癌	STK11	2. A, E
C. リンチ (Lynch) 症候群	KRAS	3. B, C
D. 多発性内分泌腫瘍症 2型	CHN1	4. C, D
E. リ・フラウメニ (Li-Fraumeni) 症候群	TP53	5. D, E
2. 背景にリンパ球の出現を特徴とする腫瘍で正しいものはどれですか。

A. 肺小細胞癌	1. A, B
B. 乳腺小葉癌	2. A, E
C. セミノーマ	3. B, C
D. ワルチン腫瘍	4. C, D
E. 甲状腺髄様癌	5. D, E
3. がんと発がん因子の組合せで正しいものはどれですか。

A. 白血病	紫外線	1. A, B
B. 皮膚癌	アニリン	2. A, E
C. 膀胱癌	ベンチジン	3. B, C
D. 甲状腺癌	放射線	4. C, D
E. 悪性黒色腫	アスベスト	5. D, E
51. 甲状腺悪性腫瘍について誤っているものはどれですか。

A. 被包性乳頭癌はリンパ節転移が多い。	1. A, B
B. 甲状腺のリンパ腫はマントル細胞リンパ腫が多い。	2. A, E
C. ひび状核化型乳頭癌は砂粒体が多くみられる。	3. B, C
D. 髄様癌は多核形、類円形、紡錘形など多彩な形態を示す。	4. C, D
E. 低分化癌は低分化成分が腫瘍の 50%以上を占める。	5. D, E

134

第55回細胞検査士資格認定試験筆記

28. 誤っているものはどれですか。

A. Alcian blue は酸性色素である。	1. A, B
B. 甲状腺コロイドはPAS反応陰性である。	2. A, E
C. Grocott 染色はヘキサメチレンテトラミンを使用する。	3. B, C
D. Giemsa 染色用に作製した標本は当日中に染色を行う。	4. C, D
E. Berlin blue 染色のフェロシアン化カリウム・塩酸混合液は使用時調整である。	5. D, E
78. 腫瘍と好発部位の組み合わせとして誤っているものはどれですか。

1. 胸腺腫	前縦隔
2. 甲状腺腫	上縦隔
3. 悪性リンパ腫	中縦隔
4. 神経鞘腫	後縦隔
5. 奇形腫	上縦隔
102. 子宮内癌増殖症のリスクが低い病変として正しいものはどれですか。

A. 成人型顆粒膜細胞腫
B. 奕膜細胞腫
C. 卵巣甲状腺腫
D. セルトリ・間質細胞腫瘍
E. 多嚢性卵巣症候群

135

第56回細胞検査士資格認定試験筆記

18. 腫瘍と発がん因子の組み合わせで正しいものはどれですか。2つ選んでください。

1. 乳癌	多産
2. 大腸癌	高脂肪食
3. 中咽頭癌	ヒトパピローマウイルス
4. 食道癌	アスベスト
5. 甲状腺癌	芳香族アミン
43. 多発性内分泌腫瘍症について正しい記述はどれですか。

A. 子供は不良である。	1. A, B
B. 常染色体顕性 (劣性) 遺伝性疾患である。	2. A, E
C. 2型では、甲状腺髄様癌を認める。	3. B, C
D. 2型では、MEN 遺伝子変異が確認される。	4. C, D
E. 1型で最も多い病変は下垂体腺腫である。	5. D, E

136

第56回細胞検査士資格認定試験筆記

49. 甲状腺細胞診に関して正しい記述はどれですか。

1. 橋本病は幼若なリンパ球が単調に出現する。
2. 亜急性甲状腺炎では、多核組織球の出現が特徴である。
3. 濾胞腺腫と濾胞癌の鑑別において細胞診は有用である。
4. パセドウ病は背景にリンパ球の出現をみる。
5. 甲状腺リンパ腫は T 細胞性が多い。
59. 甲状腺髄様癌について正しい記述はどれですか。2つ選んでください。

1. 血中 TSH 測定が有用である。
2. アミロイド沈着が認められる。
3. 紡錘形細胞や血管腫様構造は示さない。
4. 穿刺細胞診では、細胞結合性が良好である。
5. RET 遺伝子異常部位により病型が分けられる。

137



東海大学医学部付属八王子病院 病理診断科
田尻 琢磨

【はじめに】

昨今の胆膵領域細胞診

EUS-FNA(超音波内視鏡下穿刺吸引法)の普及

適応)膵管と交通のない或いは膵管から直接アプローチが難しい腫瘍性病変
→膵癌の質的診断が可能(切除せずとも)

同一病変を2つのModalityで評価

- 1)細胞診
- 2)組織診



膵癌

- 1)切除不能膵癌
- 2)境界型・Borderline resectable膵癌
- 3)切除可能膵癌*(以前は切除先行、術後化学療法を施行)

昨今の膵癌の治療戦略

切除の有無に関わらず**化学療法先行**

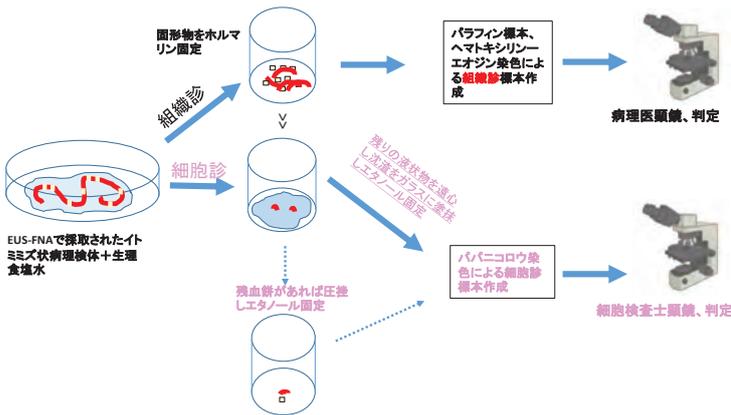
臨床医は化学療法治療前の癌の裏付け、更に遺伝子検索(薬の適応)を病理医/細胞検査士に求めてくる

* Motoshi F, et al. Jpn J Clin Oncol. 2019;49:190-194.



病理医/細胞検査士

EUS標本作成・顕鏡法



胆膵領域の細胞診/生検の採取法と適応

超音波内視鏡下穿刺吸引法 (EUS-FNA)

適応)膵管を介して直接病変へのアプローチが難しい

浸潤性膵管癌
充実性腫瘍(膵内分泌腫瘍、Solid-Pseudopapillary neoplasm(SPN)、膵腺房腫瘍、転移性腫瘍,その他)

欠点)

穿刺部位(胃や十二指腸)への播種(needle tract seeding)

経乳頭的膵胆管生検/細胞診(膵液/擦過/洗浄)(ERCP)

適応)膵管から直接アプローチが可能

High grade Pan-IN/Carcinoma in situ→連続膵液細胞診(SPAC)
IPMN(膵管内乳頭粘液性腫瘍)(主膵管/混合型)

欠点)

ERCP後膵炎や感染、胆汁や膵液等消化酵素の影響で変性が生じやすい
癌正診率がEUS-FNAより低い

経乳頭的膵管生検/細胞診

①IPMN(膵管内乳頭粘液性腫瘍)

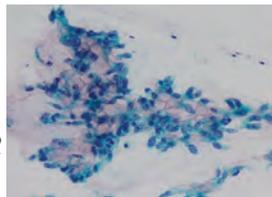
主膵管型:粘液が主膵管内に充満し、**乳頭開口部開大と粘液流出** 80%悪性

分枝膵管型:乳頭開大と粘液流出を見ない

ブドウの房状。腺腫多い、20%悪性

混合型

IPMC(intestinal type)(膵管擦過)



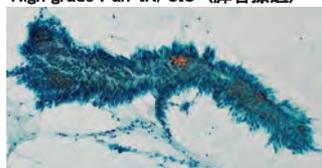
IPMN取扱いはガイドライン(一部改訂) 外科適応)

- ①: 黄疸
 - ②: 主膵管型 IPMN (主膵管拡張10mm)
 - ③: 分枝型 IPMN 壁在結節(≧5mm)を有する
 - ④: 細胞診で悪性疑い以上(≧ClassIV) →
- * 本邦IPMNのEUS-FNAは禁忌

Pancreatology 17: 738-753, 2017

②High grade Pan-IN/Carcinoma in situ(CIS)(上皮内癌)

High grade Pan-IN/CIS (膵管擦過)



* 画像上膵管拡張のみ 腫瘍(-)

本日の講義内容

1. 胆膵の発生,起源
2. 胆膵領域の解剖(十二指腸も含)と機能+非腫瘍性疾病
3. 肝の解剖と機能+(非腫瘍性肝疾患)
4. 自己免疫性膵炎(IgG4関連硬化性胆管胆嚢炎含)
5. 通常型膵癌の発生浸潤形式(vs. 十二指腸乳頭部癌)
6. 細胞診/組織診診断乖離症例(by EUS-FNA)の検討
7. 由来,分化から見た膵腫瘍の病理学的分類(代表的腫瘍/膵癌以外)
8. 胆道(胆嚢)癌の紹介と貯留胆汁細胞診の今後の課題
9. 肝がん
10. 細胞診と組織診の位置づけ
11. まとめ

1. 胆膵の発生, 起源と解剖 腹側/背側膵→2個のelement

①: 第4週



②: 第6週



胎生期の回転異常



十二指腸を巻き込み癒合
→消化管通過障害

神奈川県こども医療センター-田中祐吉/美穂先生提供

③: 第7週



④: 第8週



⑤: 第9週



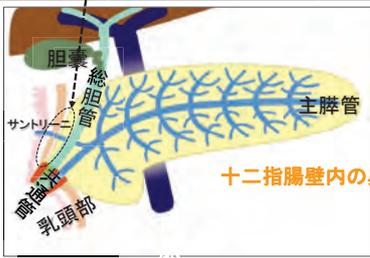
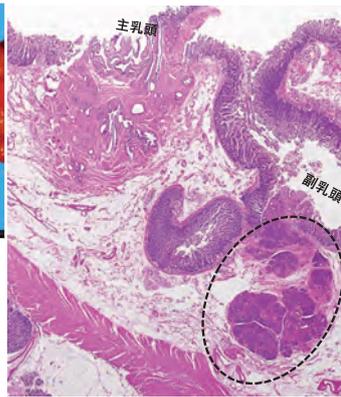
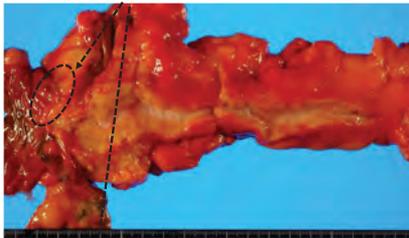
副乳頭
主乳頭 (Vater乳頭)
サントリーニ
Oddi括約筋、
共通管の形成

東海大八王子病院藤田大貴氏作成

I: 輪状膵→胎生期(②: 第6週)腹側膵の回転異常

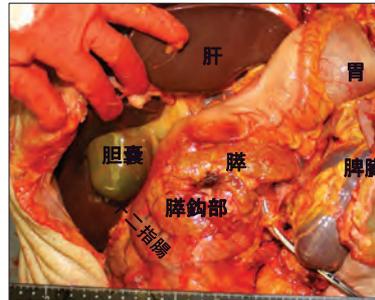
2. 胆膵領域の解剖と機能

Groove領域 十二指腸下降脚, 下部胆管, 膵頭部の間に囲まれた領域

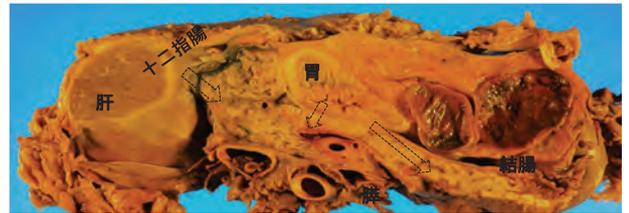


十二指腸壁内の異所性膵組織や副膵管のドレナージ障害
Groove/Paraduodenal pancreatitis

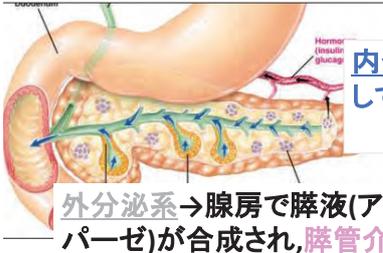
2. 胆膵領域の解剖と機能



EUS-FNA穿刺部位のアプローチ
病変局在で胃・十二指腸決定



膵臓機能



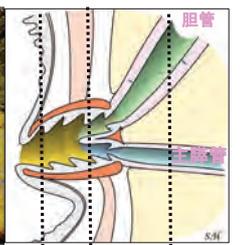
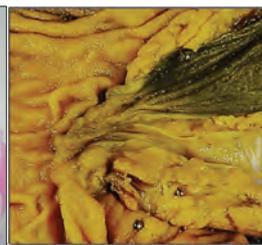
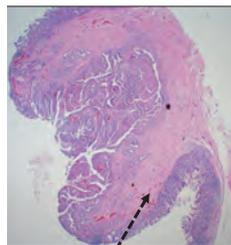
内分泌→膵島で作られホルモンとして血中へ介し全身へ
血糖値調節

外分泌系→腺房で膵液(アミラーゼ、リパーゼ)が合成され、膵管を介し乳頭部へ



十二指腸乳頭部の解剖

共通管が括約筋層内局在



Oddi括約筋

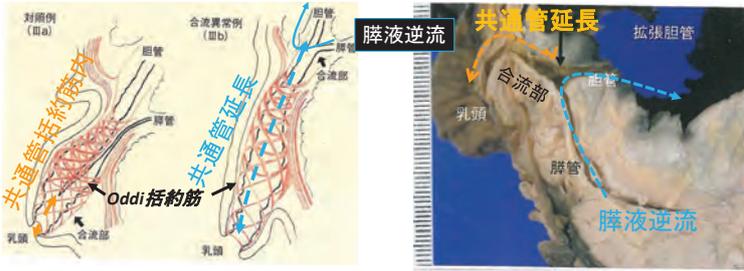
(乳頭部)

腫瘍病理鑑別診断アトラス

(十二指腸側)

膵胆管合流異常

共通管の延長→Oddi括約筋が合流部共通管に及ばない
 膵液が胆管内に逆流,胆汁と膵液が混和しうっ滞
 総胆管が嚢胞性に形成→総胆管嚢腫形成
 →**胆管癌,胆嚢癌のrisk factor**



須田 謙一 胆と膵 2014 VOL35 No10

胆嚢と肝臓の位置関係

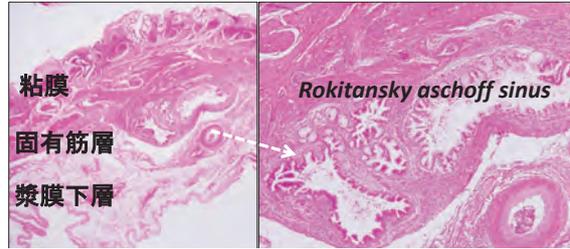
胆嚢と肝(S4,5)は胆嚢床と肝床で癒合
胆嚢の組織学的特徴

胆嚢(+胆管)

①3層構造(粘膜,固有筋層,漿膜下層)
 ⇒粘膜筋板(mm)と粘膜下層(sm)(-)

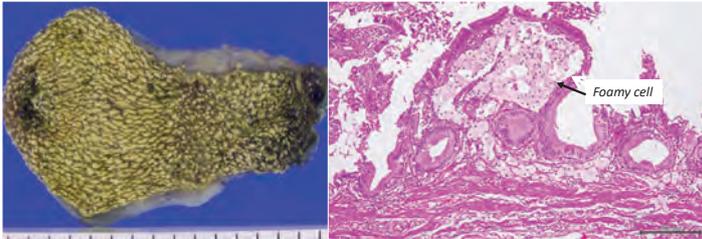
②筋層がloose

③粘膜層が深層まで陥入(憩室様形態)
 ⇒Rokitansky aschoff sinus(RAS)

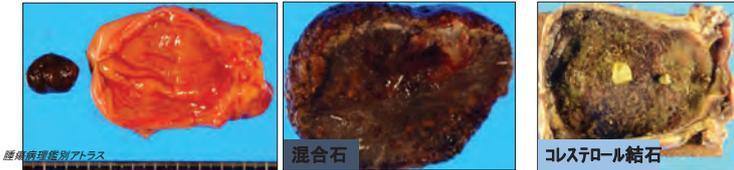


病理と臨床 2013 246

憩室様形態 →胆汁がうっ滞しやすい環境(長期停滞)
 →**コレステローシスの形成**
 *高脂肪食は胆汁中のコレステロール濃度を増加(胆石形成の危険因子)



胆石 邦人の8% 発症因子) 女性,肥満,加齢,白人,家族歴
 成因)80%コレステロール結石, 20%ビリルビン結石
 胆嚢癌の50-70%に胆石症の併存 胆石症の1-2%に胆嚢癌が発症→術後病理学的確認必要

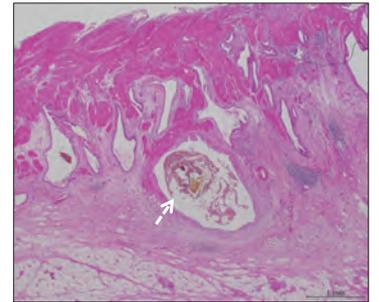
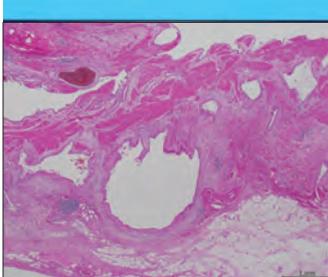
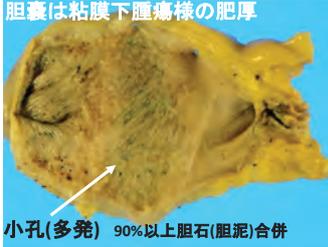


臨床病理学別アトラス

混合石

コレステロール結石

Adenomyomatosis (胆嚢腺筋症)→RASに平滑筋や膠原繊維を伴う
 胆嚢は粘膜下腫瘍様の肥厚
 →胆汁うっ滞生じやすい
 →**長期暴露**→Ca合併率 2.0-6.4%



胆膵の炎症性代謝性疾患

急性胆嚢炎

胆嚢炎(①うっ血・浮腫型、②化膿性胆嚢炎、③壊疽性)

*慢性胆嚢炎の経過中発症多い

病因)① 90-95% 胆石性 ② 5-10% 手術後,熱傷,敗血症
臨床症状) 右上腹部痛,吐き気/おう吐,発熱
起病菌) 大腸菌やクレブシエラ,ブドウ球菌,グロストリジウム等→上行感染(十二指腸)
肉眼所見) 胆嚢の浮腫や腫大 膿の付着

慢性胆嚢炎

病因) 胆石による胆嚢への持続的な刺激。

臨床症状) 右上腹部痛。慢性胆嚢炎患者の25%以上胆汁中に細菌確認

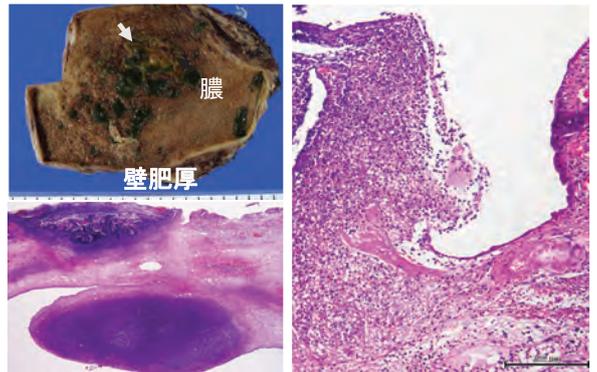
病理像) 持続する炎症や石に伴う上皮の物理的障害、再生化生変化
 →前癌病変(発癌との関連性)

*有症状や痛感いが胆嚢の適応

終末期では高度の線維化が進行(壁硝子変性/石灰化)上皮は菲薄化,剥離消失

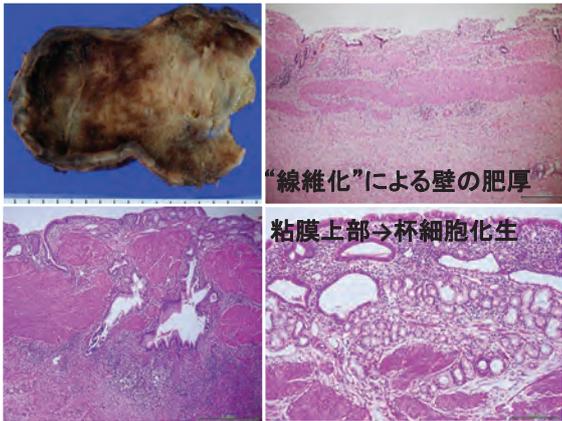
急性(化膿性)胆嚢炎 80代,女性 胆石胆嚢炎

細菌感染を併発し、好中球や組織球主体の炎症細胞浸潤や膿瘍



杉山 厚子 臨床病理学別アトラス

慢性胆嚢炎 40代,女性



“線維化”による壁の肥厚

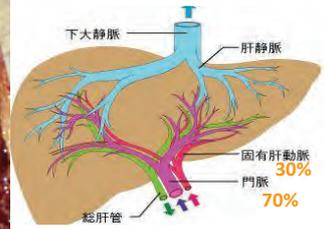
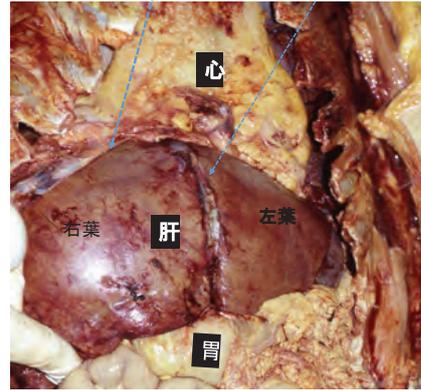
粘膜上部→杯細胞化生

“リンパ球主体”慢性炎症細胞浸潤

深部→幽門性化生
発癌の発生母地となり得る

局在 3.肝の機能と解剖

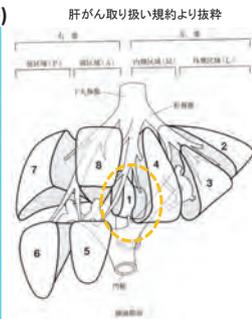
右横隔膜直下,肝鎌状間膜で左,右葉に区分け



肝臓の解剖 (手術術式基盤)

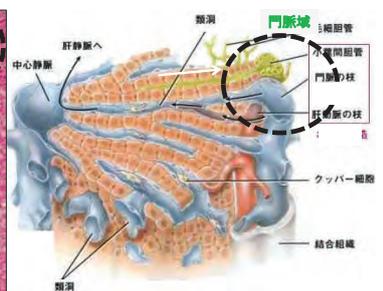
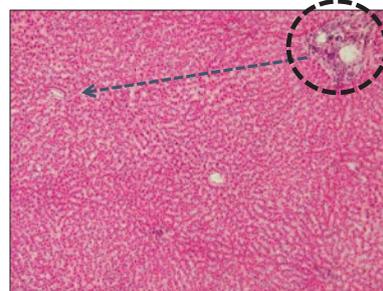
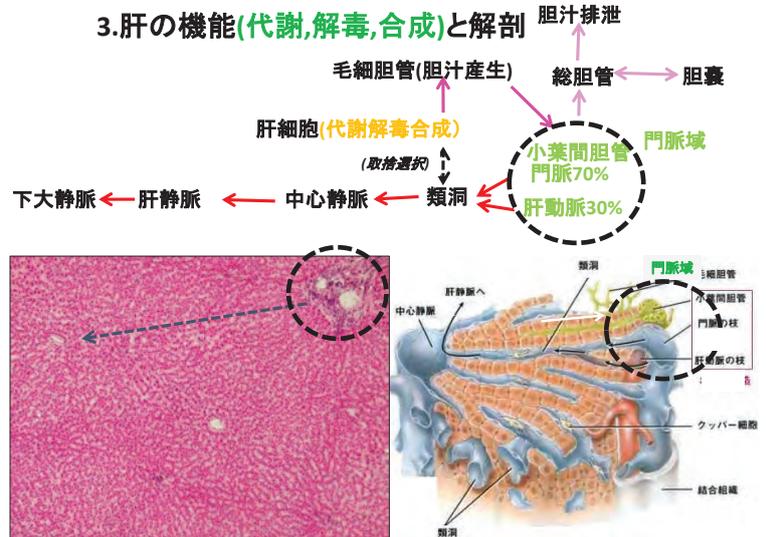


門脈走行8区画に区分け 肝内胆管が門脈に伴走



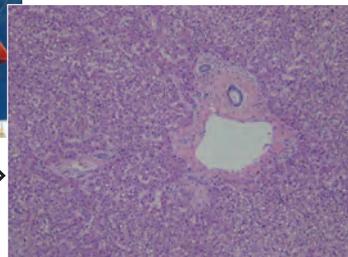
肝がん取り扱い規約より抜粋

3.肝の機能(代謝,解毒,合成)と解剖



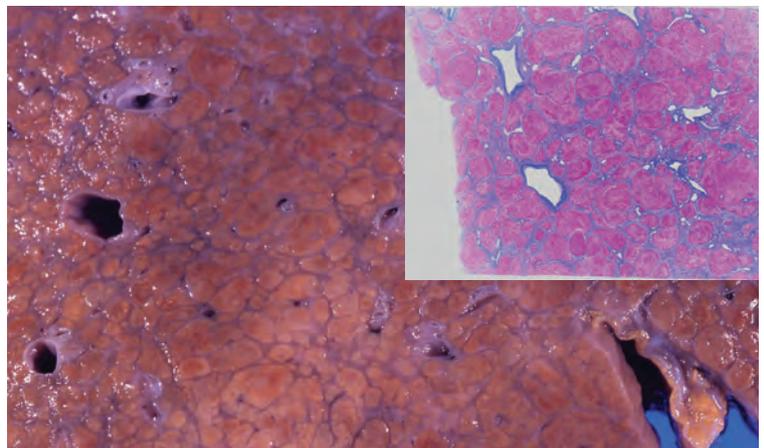
脂肪肝,肝硬変,肝炎(劇症肝炎), 肝膿瘍

脂肪肝 肝臓の割面 黄色(脂肪が多い) 3110g
脂肪肝:肝細胞内に脂肪混在→中性脂肪(TG)の過剰な沈着



病理学的には30%以上の脂肪沈着→
飲酒, 肥満, 糖尿病, 高脂血症,
やせ, 妊娠

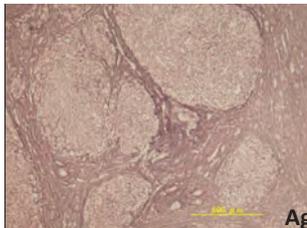
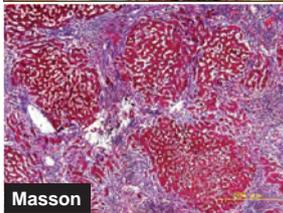
* 非アルコール性脂肪性肝炎



肝硬変 liver cirrhosis

びまん性に大小の結節形成→肝細胞の各小葉ごとの壊死、再生がまちまち
→Turn overの相違による成れの果て(小葉の改築)肝全体の線維化
線維性隔壁で囲まれた種々の大きさの再生結節(偽小葉)

アルコール性肝硬変(F型肝硬変)



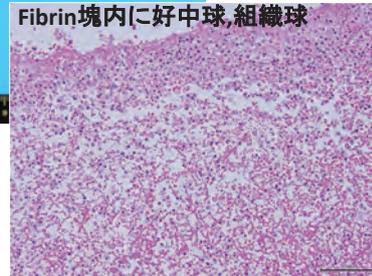
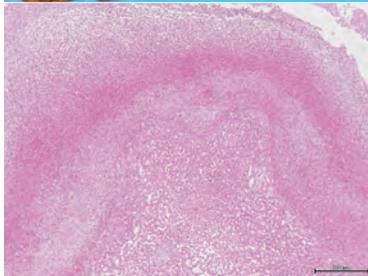
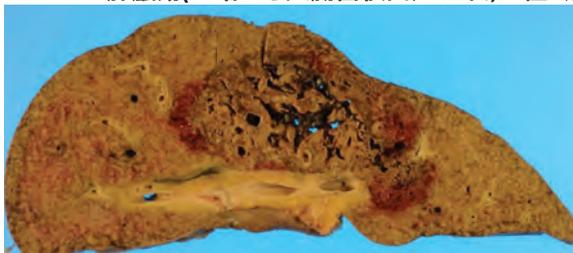
偽小葉の形成

肝硬変による肝不全死; 1938g



胆汁鬱滞高度な腫大肝

肝膿瘍(血培から大腸菌検出) 70代,女性 透析患者

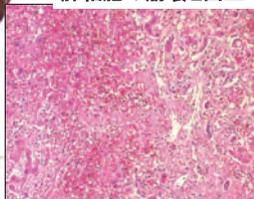


Fibrin塊内に好中球,組織球

劇症肝炎 肝炎のうち初発症状発現後8週間以内に高度の肝機能障害に基づいて肝性昏睡 II度≧脳症
 プロトロンビン時間40%以下.
 急性期型→発病後10日以内に脳症が発現
 亜急性型→10日以降に脳症発現



肝細胞の崩壊と出血

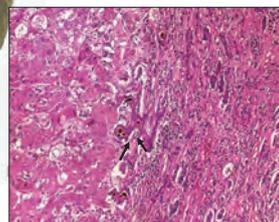


肝腫大と出血高度

HBV carrier

劇症肝炎(急性型); Massive necrosis 80代,男性

劇症肝炎(亜急性期);原因不明
 Submassive necrosis 50代, 女性



胆汁の沈着と偽胆管の形成

Tajiri T Dig Dis Sci 2005(50):188-195

体腔液

腹水=腹腔内に貯留する液体

腹水(漏出/滲出液):

漏出液(タンパク質含有量少) 水様/淡褐色 透明感有。

低アルブミン血症や門脈圧亢進症

滲出液(タンパク質含有量増加) 混濁

細菌性腹膜炎など炎症加わる

血漿タンパク質はアルブミンとグロブリンおよびフィブリノゲンに大別(血清は血液から血球とフィブリノゲン除)

アルブミン 肝産生性水溶性タンパク質 輸送タンパク質/血漿浸透圧調整

低アルブミン血症→肝硬変、ネフローゼ症候群、低栄養状態

血漿浸透圧が低下→血管内の漿液が腹腔内にもれる

門脈圧亢進症→腸間膜静脈系の遷延するうっ血

→血管壁透過性亢進→血管内の漿液が腹腔内にもれ腹水

4. 自己免疫性膵炎

Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)
 (Autoimmune pancreatitis (AIP) type 1)

定義: 膵管周囲に形質細胞を主体の炎症細胞が集積
 血管炎もしばしば伴う。病因は全身性自己免疫関連疾患,特にIgG4関連疾患の膵病変である。

臨床的特徴: 年齢 40-60代, 男>女 70%以上無し, 膵の腫大や腫瘤に随伴し突然の腹痛や閉塞性黄疸で発症血清(Ig-G4 level >135mg/dl)が上昇する。全身性の自己免疫関連疾患(硬化性胆管炎, 硬化性膵腺炎, 唾液腺炎, 後腹膜線維症, 腎病変) 合併(30-40%;抗核抗体, リウマトイド因子が陽性となる事有)

組織像:

リンパ・形質細胞が膵管周囲の間質に密に増生(リンパ球/形質細胞主体) リンパ濾胞の出現が確認され膵管周囲の線維化→花籃構造が特徴的(筋線維芽細胞の増生確認)。炎症が脂肪織や閉塞性静脈炎も呈すること有。ステロイドが着効するが、長期予後は不明で再燃しやすく膵石の合併の報告もある。

* 腫瘍性との鑑別が最も重要!

細胞診 AIPは確定診断できない! 癌の否定は可能

自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018
[Diagnostic criteria]

A. 診断項目

I. 膵腫大

a. 瀰漫性腫大

b. 限局性腫大

II. 主膵管の不整狭細像

a; ERP (Endoscopic Retrograde Pancreatography) b; MRCP

III. 血清学的所見

高IgG4 (>135mg/dl)

IV. 病理所見 ①-④のうち a :3つ以上を認める, b :2つを認める

①高度のリンパ球, 形質細胞の浸潤と線維化

②強拡大視野10個を超える IgG4-陽性形質細胞浸潤

③花筵状線維化

④閉塞性静脈炎

⑤EUS-FNAで腫瘍細胞を認めない(癌否定目的)

V. 膵外病変(同時/異時性)

硬化性胆管炎, 涙腺/唾液腺炎, 後腹膜線維症, 腎病変

V. 膵外性病変: 硬化性胆管炎, 涙腺炎, 唾液腺炎, 後腹膜線維症

a. 臨床的病変

臨床画像的所見において, 膵外胆管の硬化性胆管炎, 涙腺炎, 唾液腺炎, あるいは後腹膜線維症と診断できる。

b. 病理学的病変

硬化性胆管炎, 涙腺炎, 唾液腺炎, 後腹膜線維症の特徴的病理所見。

VI. ステロイド治療の効果

B. Diagnosis

I. 確定 ①びまん型 Ia+<III/IVb/V(a/b)>

②限局型 Ib+IIa+2つ以上 <III/IVb/V(a/b)> 又は

Ib+IIa+<III/IVb/V(a/b)>+VI 又は

Ib+II b +<III/V(a/b)>+IVb+VI

③病理組織学的確定 IVa

II. 準確定

限局型: Ib+IIa+<III/IVb/V(a/b)> 又は Ib+IIb+<III/V(a/b)>+IVc

又は Ib+<III/IVb/V(a/b)>+VI

III. 疑診

びまん型: Ia+II(a/b)+VI

限局型: Ib+II(a/b)+VI

Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis

(自己免疫性膵炎 type 1)

症例; 52y, Male

症状および経過;

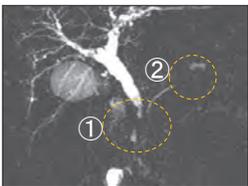
2, 3年前より多飲, 多尿で体重がここ1ヶ月で5kg減少。

また肝機能障害を指摘 (T-Bil 6.8, γ -GTP 2146, GOT 317, GPT 670)されたため精査した所, 膵腫瘍ならびに胆管狭窄を指摘され臨床的に膵癌疑い膵頭十二指腸切除術が施行。

既往歴) 胃潰瘍, 高血圧

家族歴 (-)

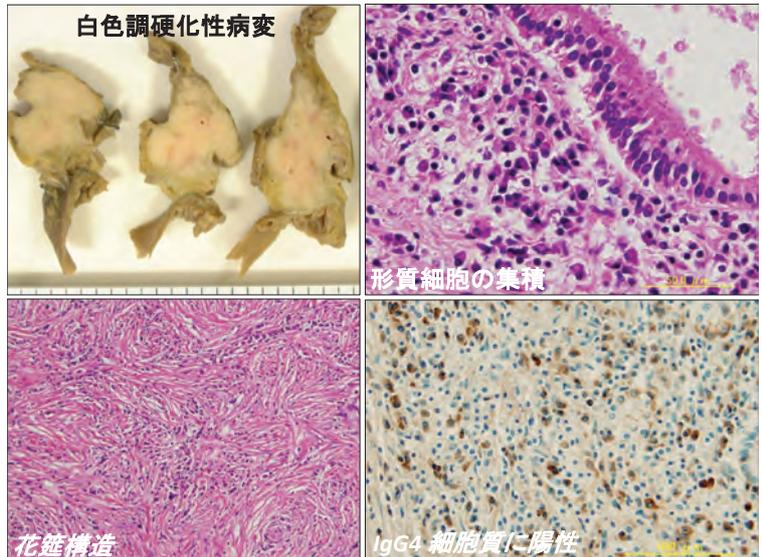
(リ-セ-ジ) 様の膵全体の腫大)



MRCP

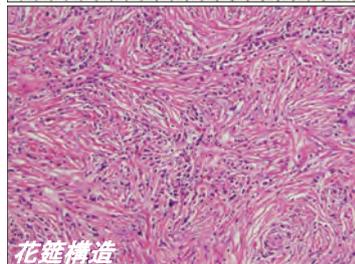


Abdominal CT (Portal phase)

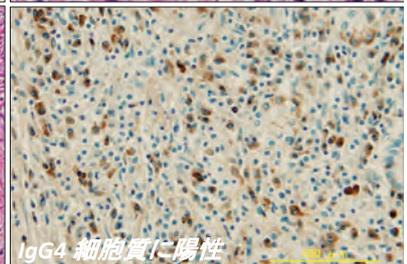


白色調硬化性病変

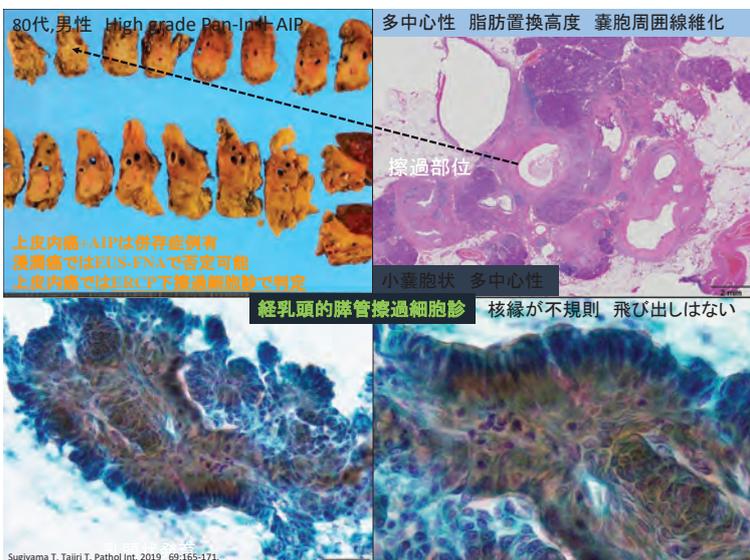
形質細胞の集積



花筵構造

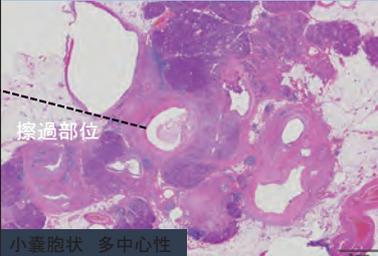
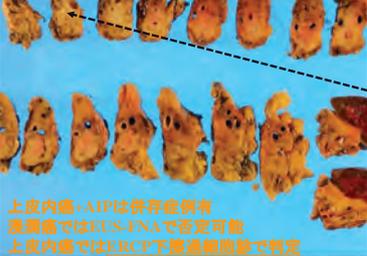


IgG4 細胞質に陽性



80代, 男性 High grade Pan-Infl. AIP

多中心性 脂肪置換高度 嚢胞周囲線維化



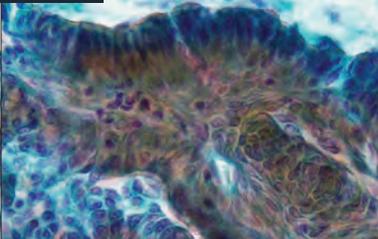
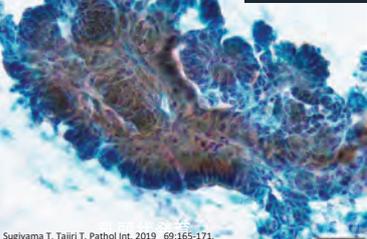
上皮内癌+AIPは併存症例有
遠隔癌ではEUS-FNAで否定可能
上皮内癌ではMRCP下嚢管細胞診で判定

擦過部位

小嚢胞状 多中心性

経乳頭的膵管擦過細胞診

核縁が不規則 飛び出しはない

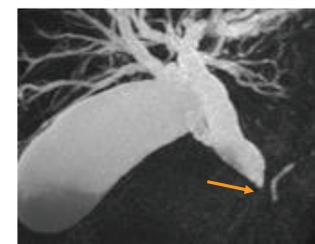
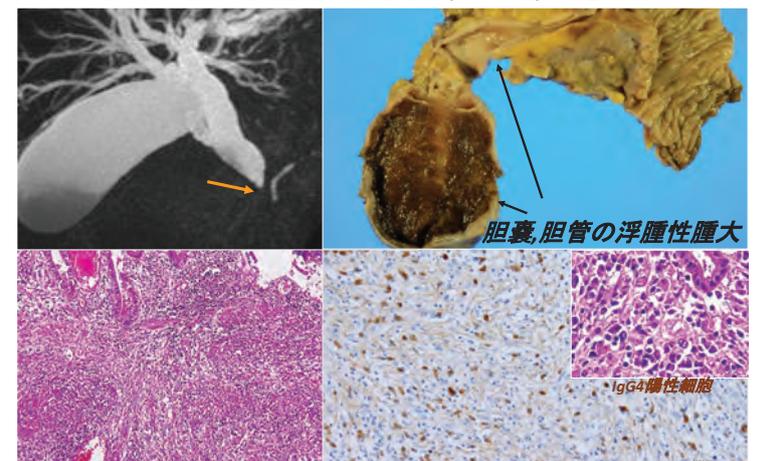


Sugiyama T, Tajiri T. Pathol Int. 2019 69:165-171.

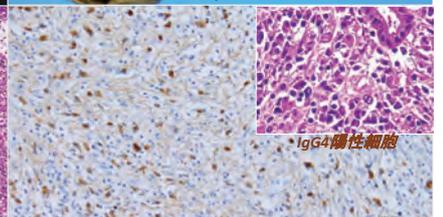
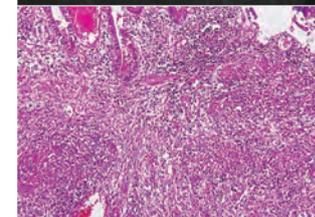
70代, 男性 黄疸 IgG4関連硬化性胆管炎/胆囊炎 (AIP type 1に随伴)

胆管癌疑い (血性IgG4値300台) * 良性胆管狭窄の代表格

: 原発性硬化性胆管炎や胆管癌ならびに胆嚢癌(平たん型)との鑑別重要

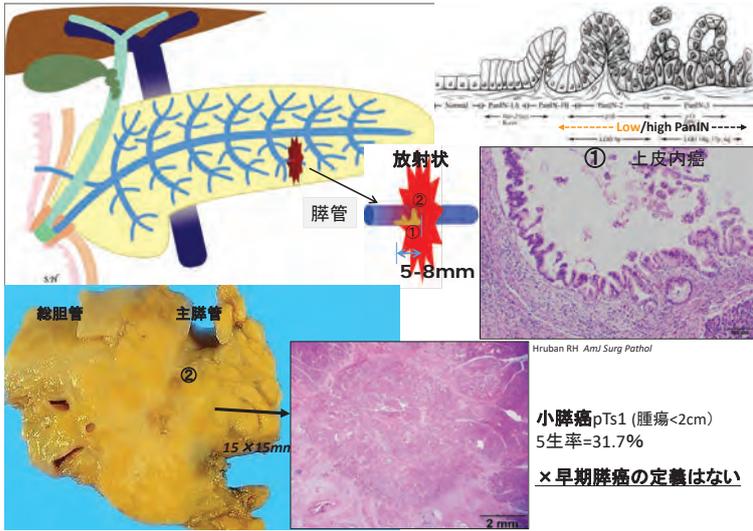


胆嚢, 胆管の浮腫性腫大



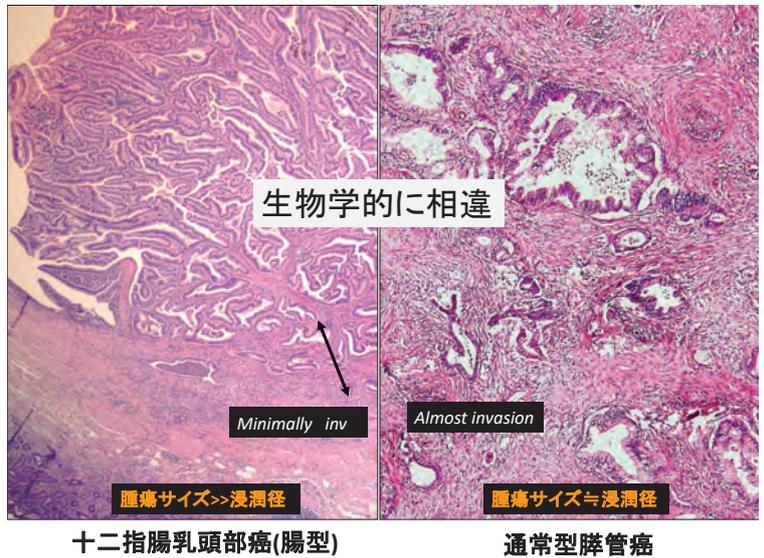
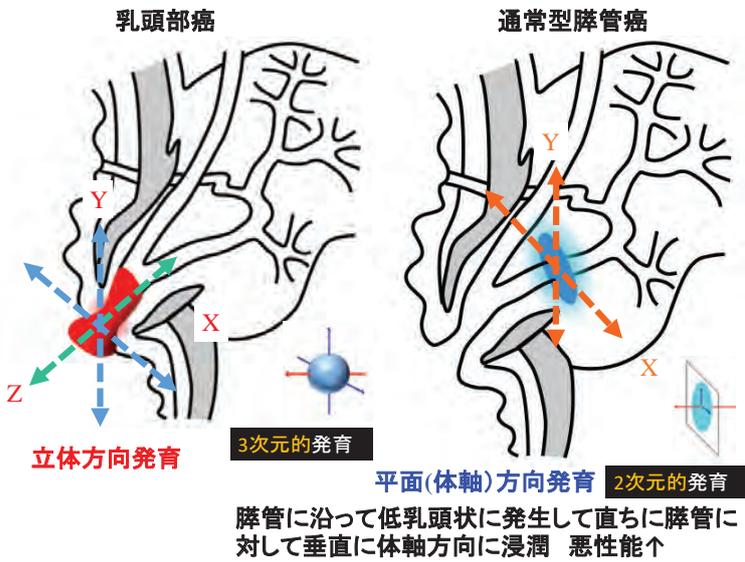
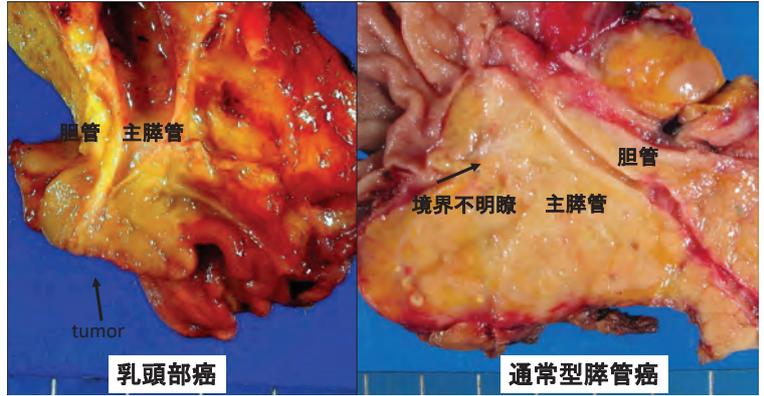
IgG4陽性細胞

5. 通常型膵癌の発生浸潤形式(初期進展過程)



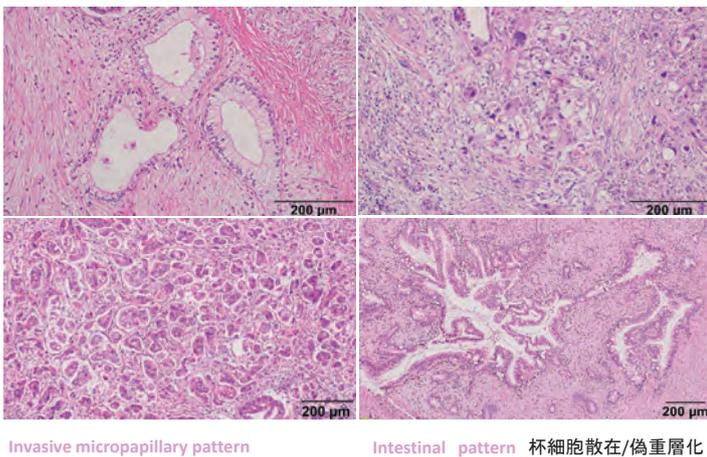
5. 通常型膵癌の発生浸潤形式(vs. 十二指腸乳頭部癌)

通常型膵癌 本邦で年間27000人(男性死亡の第5位, 女性4位) 全癌死の7.8% 全膵腫瘍の83% 5年生存率=10%程度
生存中央値10-12ヶ月→膵癌克服は現代医療の喫緊の課題



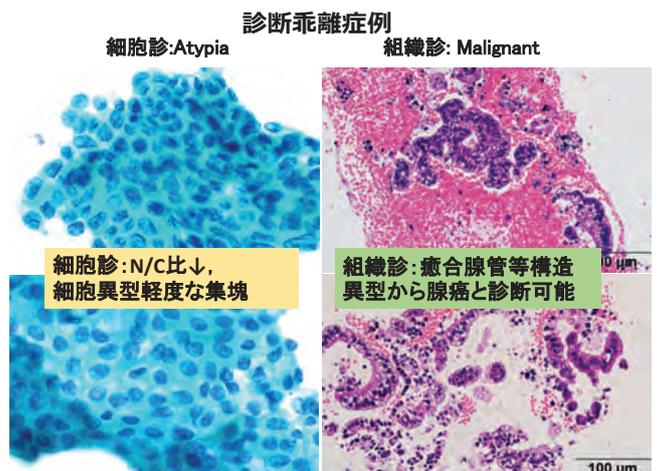
浸潤性膵管癌の形態的多彩性

Foamy gland pattern: brush border-like zone Vacuolated pattern: 穴あき状細胞質内空胞

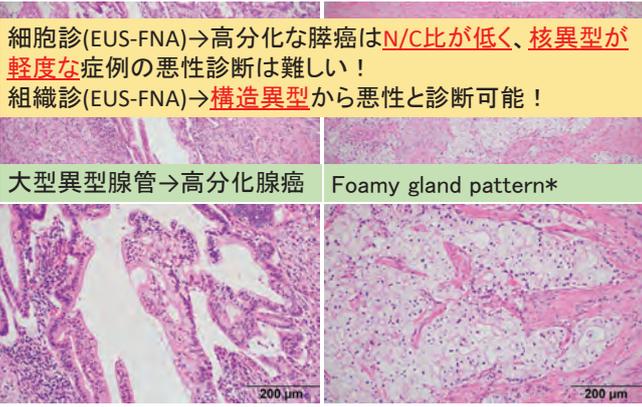


6. 細胞診/組織診診断乖離症例(by EUS-FNA)の検討

膵癌疑いでEUS-FNAされ、最終病理診断が“膵腺癌、悪性”

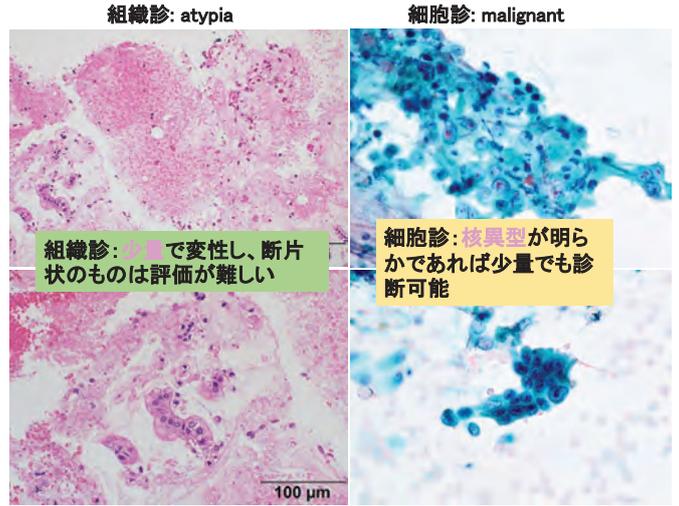


外科切除材料

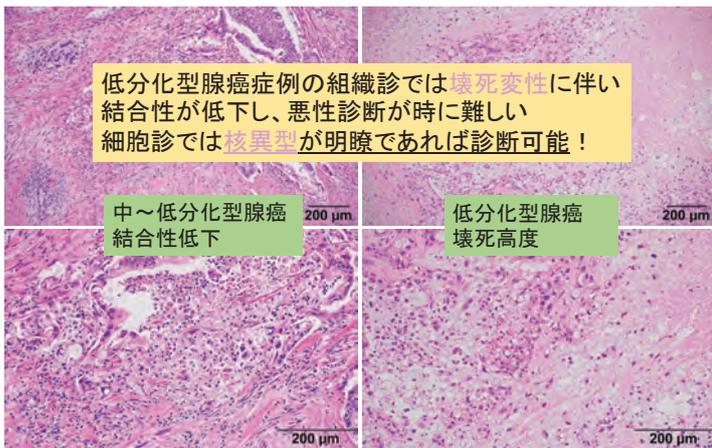


Adsay V. Am J Surg Pathol. 2000; 24: 488-504.

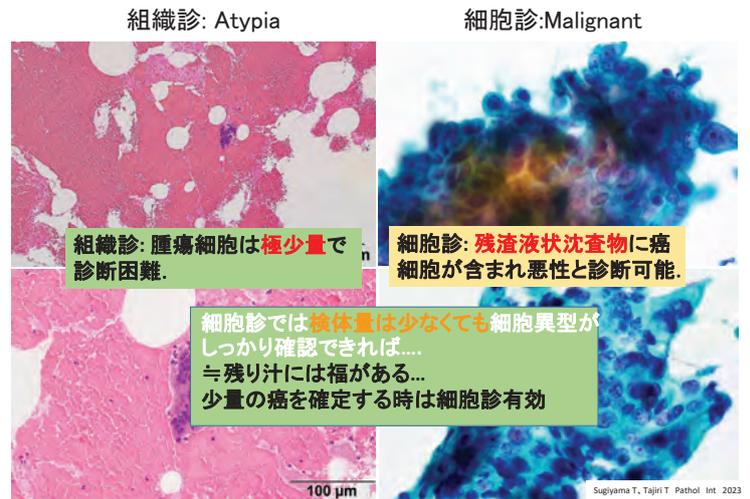
診断乖離症例



外科切除材料

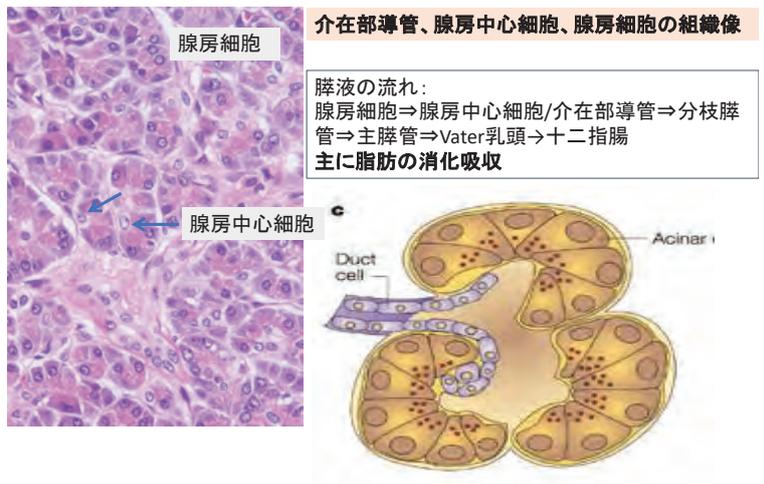
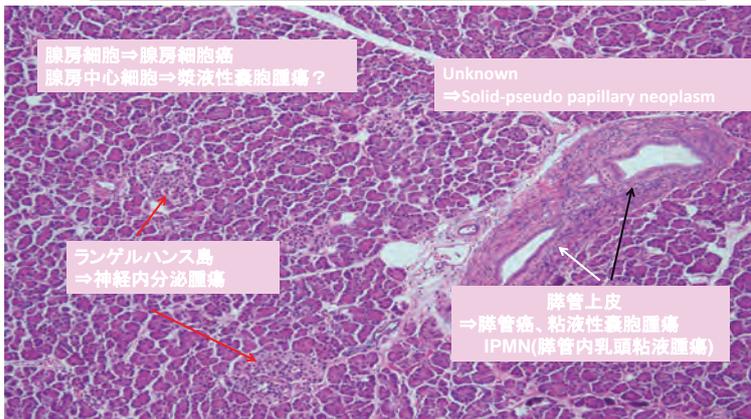


診断乖離症例



7. 膵腫瘍の病理学的分類(由来や分化を鑑みた)

膵臓の組織像 膵臓 = 外分泌部 + 内分泌部



7. 膵腫瘍の病理学的分類 (膵管上皮由来)

膵管内乳頭粘液性腫瘍 Intraductal papillary-mucinous neoplasm (IPMN) 経乳頭的膵胆管生検/細胞診(唾液/擦過/洗浄)適応

膵管上皮内に発生し、**粘液上皮の乳頭状増生像**を特徴とする腫瘍で、**肉眼的に認識される膵管拡張(≥0.5cm)**を来す。

a)膵管内乳頭粘液性腺腫

b)膵管内乳頭粘液性腺癌

疫学) **膵頭部**に好発、**やや男性優位**、**60代の高齢者**

症状) 腹痛が多い。無症状で偶発的に発見されることもあり。経過中に急性膵炎や糖尿病発症多。

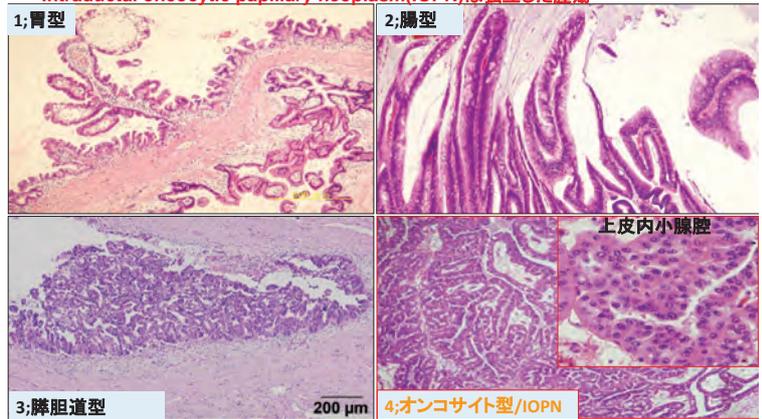
予後) 5生率(non-invasive) 90-95% (with associated ca) 27-60%

他臓器合併腫瘍) **10-40%(胃,大腸,肺),10%膵癌(上皮内癌)**

IPMNの病理学的亜分類 (WHO2010分類)

- 1.胃上皮型 (gastric type) 多くは良性
- 2.腸上皮型 (intestinal type) 境界病変/癌
- 3.膵胆道上皮型 (pancreatobiliary type) 癌
- 4.膨大/好酸性細胞型 (oncocytic type) 癌

* WHO分類第5版(2019)/膵癌取扱規約第7版増補版で Intraductal oncocytic papillary neoplasm (IOPN)は独立した腫瘍

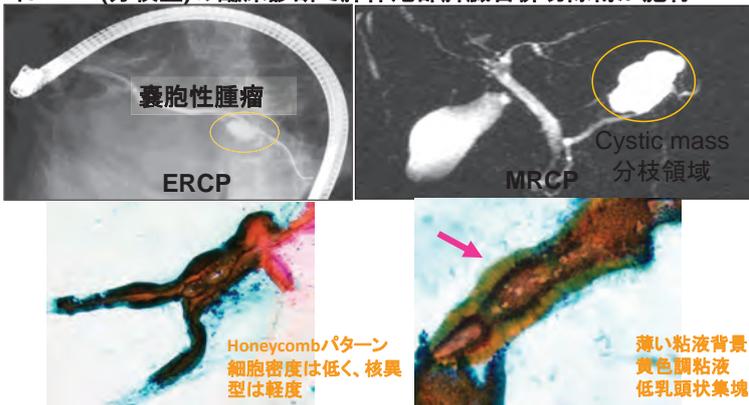


膵管内乳頭粘液腺腫

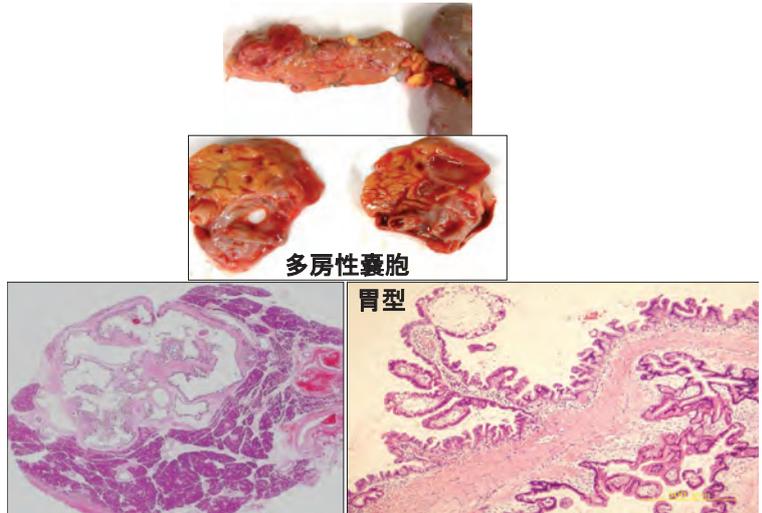
IPMN with low grade dysplasia, gastric type

症例, 77y, 女性

症状および経過: 蛋白尿主訴に精査した所、偶然膵体部に腫瘍指摘されIPMN(分枝型)の臨床診断で膵体尾部脾臓合併切除術が施行。

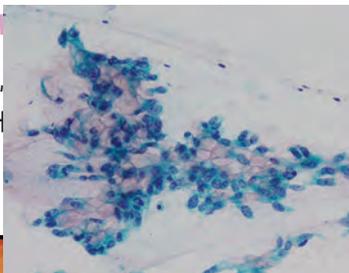


外方性発育を示す嚢胞状腫瘍 (2.5 × 1.5cm)



IPMN with low grade dysplasia

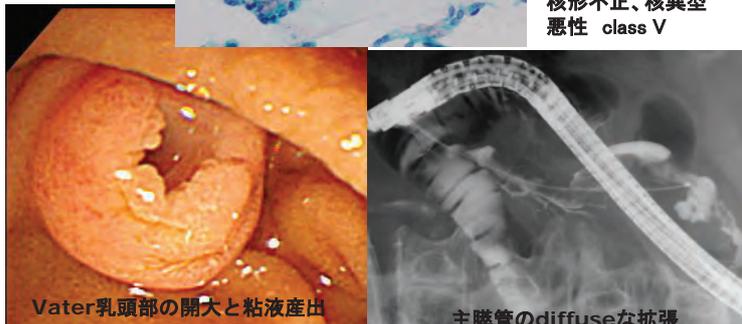
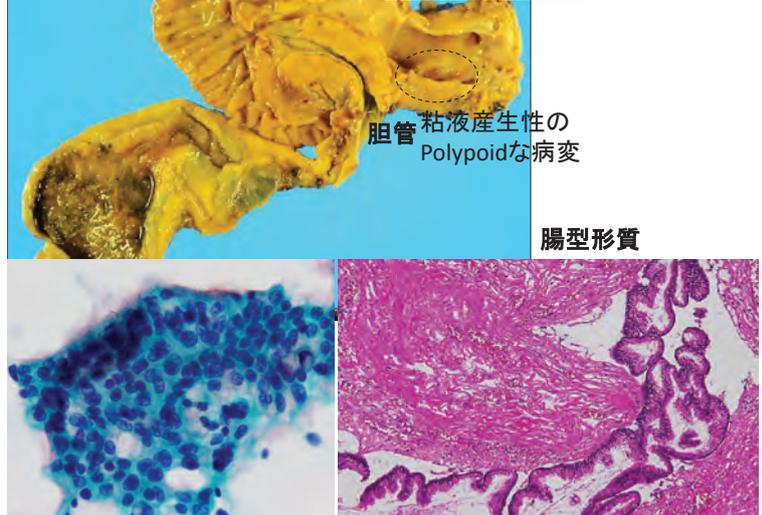
症例, 81y, 男性
IPMNで膵頭



Intestinal type

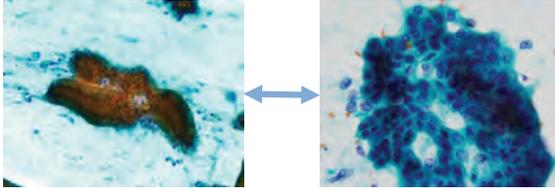
高い丈の細胞質、紡錘形核の重層化
橙色粘液含有杯細胞の混在
核形不正、核異型
悪性 class V

* 腫瘍<粘液 腫瘍から産出される粘液で主膵管拡張



IPMN細胞診断(悪性疑い/悪性)

	IPMA	↔	IPMC
集塊結合性	良好		低下
集塊辺縁	スムーズ		凸凹
不規則重積性	なし		あり
核間距離	均等		不均等
核配列	規則的		不規則
核形不整	なし		あり
クロマチン増量	なし		あり

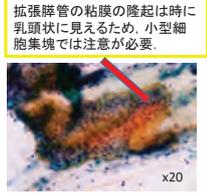
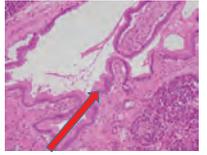
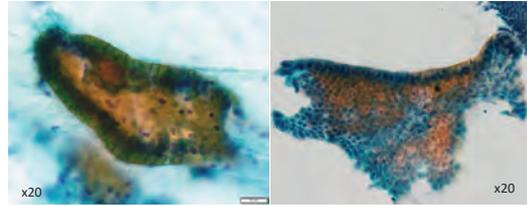


IPMA(腺腫) vs. 粘液化生

【乳頭状集塊】

【膵管内乳頭腺腫】

【粘液化生】



IPMA(腺腫) vs. 粘液化生

1. 粘液化生は浸潤性膵管癌の周囲に高頻度にみられる
2. IPMA(腺腫) は粘液化生と比較して粘液産生能が高いため細胞外に粘液が観察され、細胞の丈が長い
→N/C比が低い
3. IPMA(腺腫) は乳頭状集塊がみられた場合のみ判定

IPMNの組織像(総括)

膵管内では、種々の異型度を有する粘液性上皮が乳頭状に増殖

上皮の粘液含有量は、高異型度になるほど乏しくなる傾向有

4(現在は3つ)の垂型に分類 お互い混在、明瞭な識別が時に難しい。

Common Marker = MUC5AC

異型度や分化、発育形式等多彩 → Heterogeneousな腫瘍

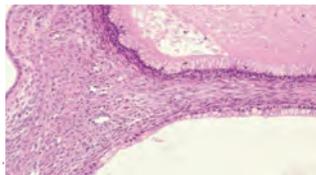
細胞診は腫瘍の一部(氷山の一角)を採取して観察
最終診断と解離の可能性有 → 悪性細胞の潜在(risk of malignancy)も考慮して診断

7. 膵腫瘍の病理学的分類 (膵管上皮由来)

粘液性嚢胞腫瘍(腺腫、腺癌)(MCNs) *外科切除で診断

肉眼像) 粘液を入れた単房~多房性の嚢胞状腫瘍
中年女性、膵体尾部に好発(男性例は極めてまれ)
厚い線維性被膜に覆われた球状嚢胞。
嚢胞内に隔壁を有することあり。膵管との交通(-)

組織像) 粘液性の高円柱上皮と卵巣様間質(必須)
固く密な線維性壁で構成
女性ホルモンの関与



粘液性嚢胞腺腫(82.7%)

粘液性嚢胞腺癌(17.3%) 非浸潤(13%) 浸潤(+微小浸潤)(4.3%)
悪性の指標) 腫瘍径 (>15cm)と腫瘍内結節の有無。
予後)5年生存率:非浸潤性 100% 浸潤性 65%。Pancreas 40: 67-71, 2011.

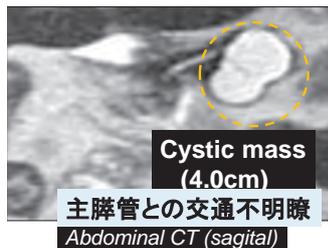
粘液性嚢胞腺腫 (MCN with low grade dysplasia)

症例; 40代, 女性

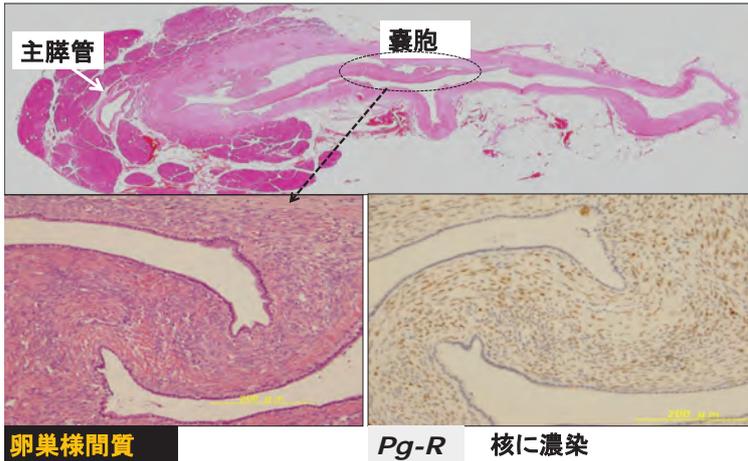
症状ならびに経過; 7年前から膵体部に1.0cm大の嚢胞を指摘。

今回, 経過観察中に径が 4.0 cmに増大したため MCNの臨床診断で、膵体尾部脾臓合併切除が施行。

既往歴;(-) 家族歴;(-)



7. 膵腫瘍の病理学的分類 (膵房細胞由来)
膵房腫瘍 (Acinar cell neoplasms) EUS-FNA適応



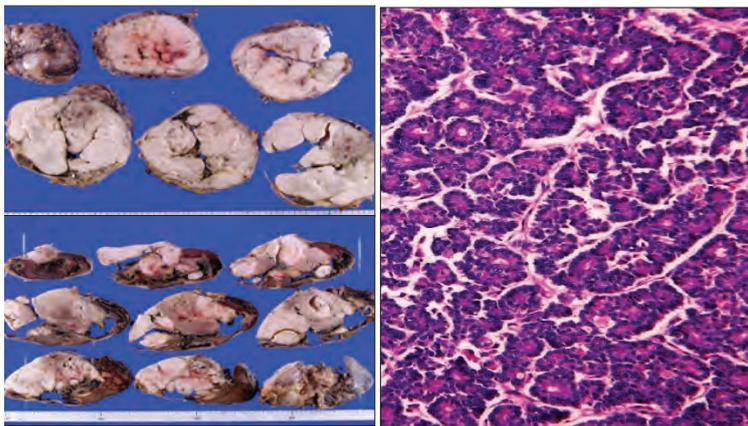
膵房細胞腺腫
膵房細胞癌

定義: 膵房細胞に形態学的に類似し、膵外分泌酵素を産生するまれな悪性腫瘍 (本邦膵腫瘍の0.7%).

男性、56-67歳 (通常型膵管癌より若年)、頭部=体尾部
充実性髄様~多結節状、膨張性発育を示す。
CEA, CA19-9の上昇は稀、AFP高値例を示す症例あり
肝転移が高頻度にみられるが、切除例の予後は膵管癌よりは良好。
組織学的には膵房様配列が特徴。
免疫染色でトリプシン、リパーゼなどの外分泌マーカーやbcl-10の発現 (アミラーゼは感度低)。

電顕的に細胞質内にチモーゲン様顆粒 (+)

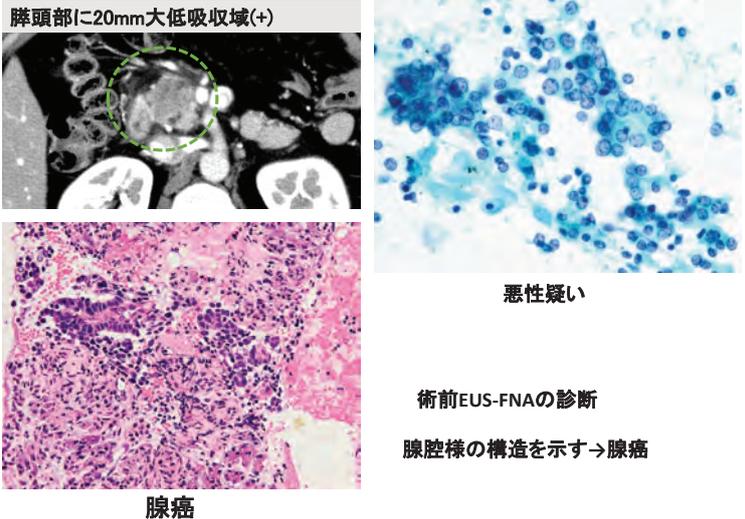
(典型例)膵房細胞癌



膨張性結節性に発育

Pyramidalな形態 (Acinar pattern)

30代、男性 反復性膵炎 膵頭部にmassありEUS-FNAB,C施行



悪性疑い

術前EUS-FNAの診断

膵腔様の構造を示す→膵癌

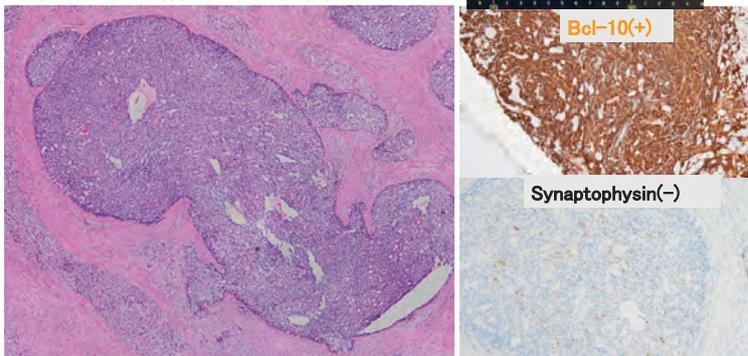
膵癌

病理組織学的検査

Intraductal and papillary variants
of acinar cell carcinoma

Am J Surg Pathol. 2007;31:363-70.

膵房細胞癌は多彩 管腔構造/ロゼット様構造有
→細胞診で腺癌/神経内分泌腫瘍と誤認しやすい



Bcl-10(+)

Synaptophysin(-)

7. 膵腫瘍の病理学的分類 (膵島細胞由来)

Neuroendocrine neoplasm (神経内分泌腫瘍)

定義: 膵内から発生した内分泌分化の優位な腫瘍

肉眼像: * 診断はEUS-FNAが主流

神経内分泌腫瘍 (NET G1/2/3): 境界明瞭な黄白色or赤色調。

神経内分泌癌 (NEC): 境界不明瞭一部壊死,出血 多結節性灰白色腫瘍。

組織像:

神経内分泌腫瘍: 弱拡大 胞巣状,索状あるいはリン管状,ロゼット構造。

強拡大では、核は類円形あるいは卵円形で中心に位置し、核網はごま塩状。

神経内分泌癌: 細胞密度の高い胞巣状形態を呈し、瀰漫性にシート状不規則に分布。腫瘍内部は出血,壊死が散見。

形態は肺小/大細胞神経内分泌癌類似

免疫染色像: 内分泌マーカー NENs; Neuroendocrine marker:

Chromogranin-A, Synaptophysin, CD56の2/3が染色

内分泌腫瘍と診断可能 (* 例外SPN注意 Synaptophysin, CD56陽性)

* INSM-1 (insulinoma-associated protein 1)

電顕像: 腫瘍内の内分泌顆粒を確認

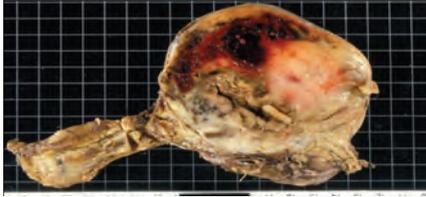
WHO2017 改訂 NETG3 NECが区別

Neuroendocrine neoplasm

- ①NET vs. NECを組織形態(H.E)で識別 内分泌形態(organoid)の有無や壊死出血の有無
- NET; Neuroendocrine tumor
- NEC; Neuroendocrine carcinoma
- ②NETのgradeはKi-67/mitosisで1,2,3を識別、
- NECは細胞サイズと核小体の有無で小or大細胞型識別



肉眼像:
NET(G1)境界明瞭な黄白色/赤色調.
*Insulinoma (almost) <2cm
▶NET→SSTR-2陽性(約80%)
▶(ソマトスタチンアナログ製剤適応)



NEC; 多結節性(灰白色)
境界不明瞭で一部壊死,出血の混在した白色-灰色の腫瘍.
NEC シスプラチン+エトポシド
orイリノテカン(殺障害性薬剤)

*両者の識別は薬剤選択に際し重要!

Classification of Neuroendocrine neoplasm(NEN)s byWHO2017

Well-differentiated NEN

膵島(内分泌)細胞	Mitosis by hot spot	Ki-67(%)
NET G1	<2/10HPF	and/or ≤2%
G2	2-20/10HPF	and/or 3-20%
G3	>20/10HPF	and/or >20%

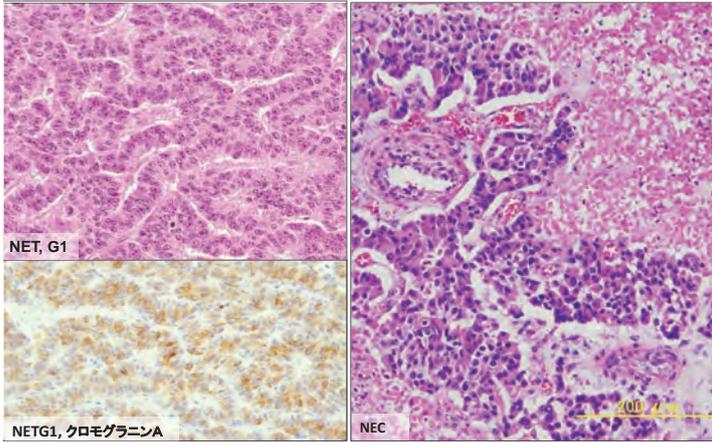
H.Eで識別

Poorly-differentiated NEN

NEC >20/10HPF and/or >20%
Large cell or small cell type

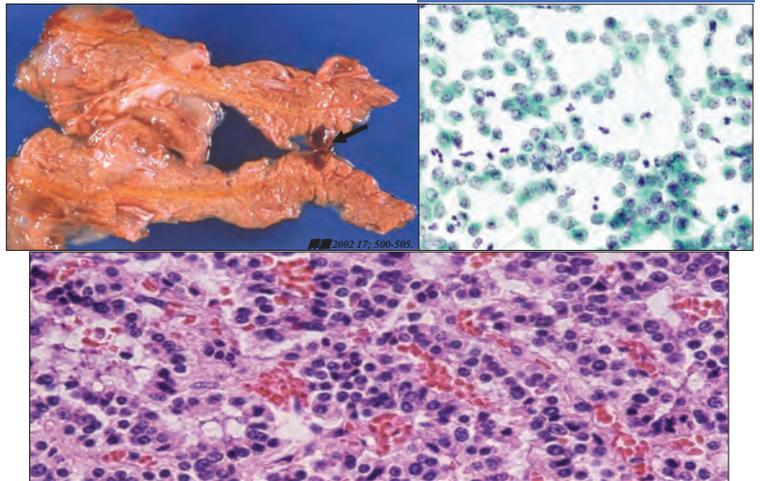
腺癌が内分泌方向へ分化 (adenoca)

Mixed adeno-neuroendocrine ca (MANEC)
(Mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm;MiNEN)



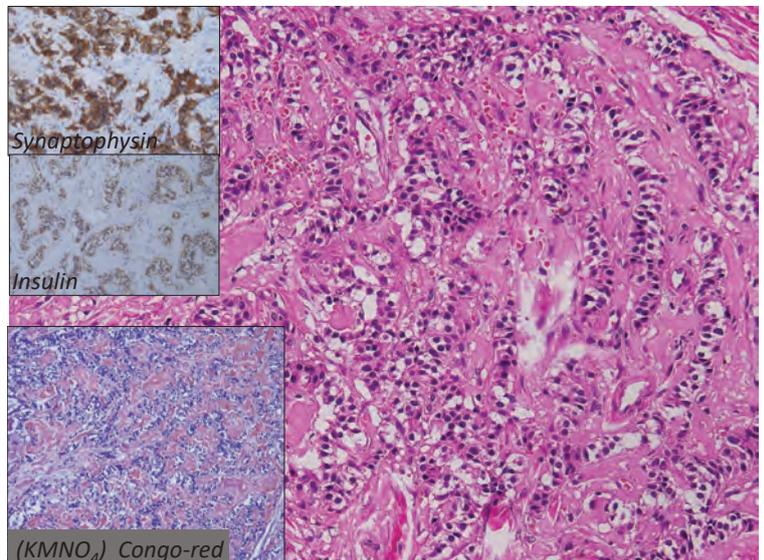
神経内分泌腫瘍 (NET G1) (Insulinoma)

類円形核/ごま塩状 クロマチンpattern

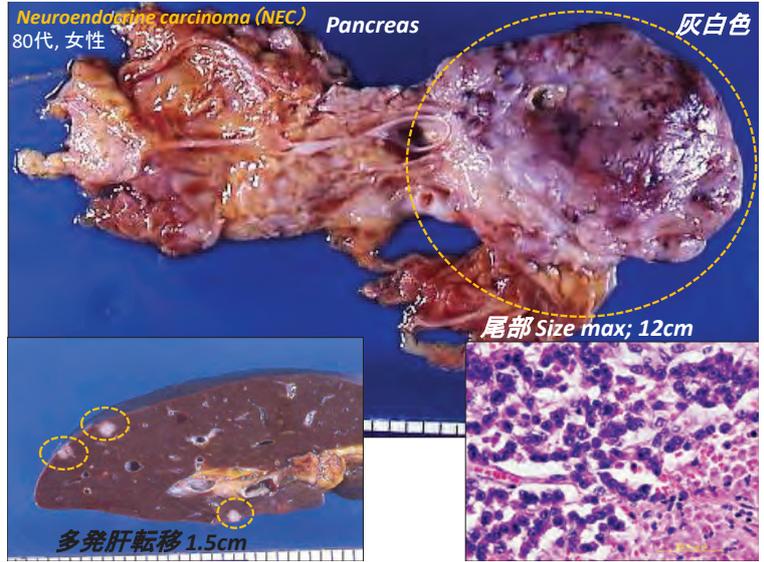
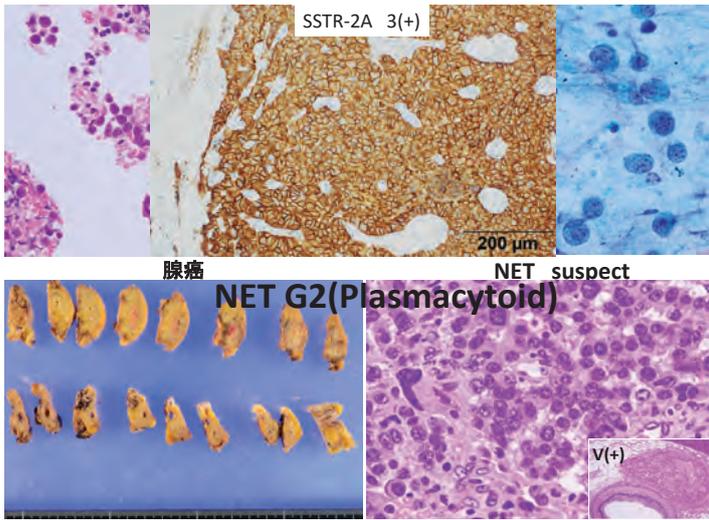


アミロイド沈着を有する膵内分泌腫瘍
77y, Male 意識障害の精査でInsulinomaの臨床診断のもと
腫瘍核出術施行 既往歴:家族歴特記事項無し
境界明瞭な赤色調の病変
マクロ剖面像

捺印細胞診
Salt and Pepper
な核網
背景:無構造の沈着物



75歳、女性 膵体部腫瘍ありEUS-FNA施行



7. 膵腫瘍の病理学的分類 (分化や由来不明)

Solid-pseudopapillary neoplasm (SPN) *通常EUS-FNAで診断
 定義)若年女性に好発する分化方向の不明な**低悪性度**の膵腫瘍。
 結合性の乏しい腫瘍細胞が繊細な血管性間質を軸に充実性もしくは
偽乳頭状に増殖。

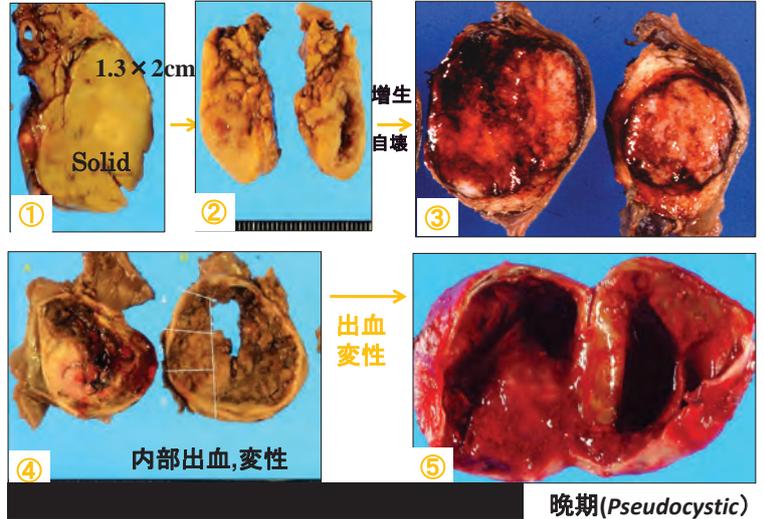
臨床像)若年女性(平均年齢; 28 歳 (7-79years))、膵体尾部に好発
 血清マーカーはほぼ正常 転移が 5-15%

画像)充実成分と嚢胞成分の混在する場合が多い
 線維性偽被膜を有する球形の腫瘍,石灰化しばしば有り

肉眼像)充実性部分とのう胞成分からなる。

組織像)毛細血管性間質を軸とした**偽乳頭状**構造

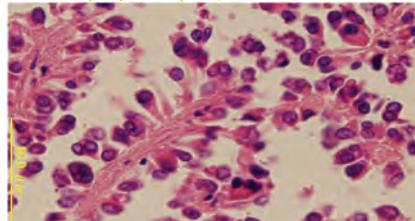
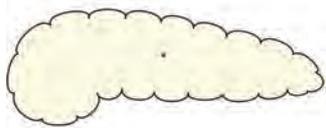
初期(Solid) SPN肉眼像の経過の推察(仮説)



SPNのマクロ発育形式(仮説)

Solid and cystic

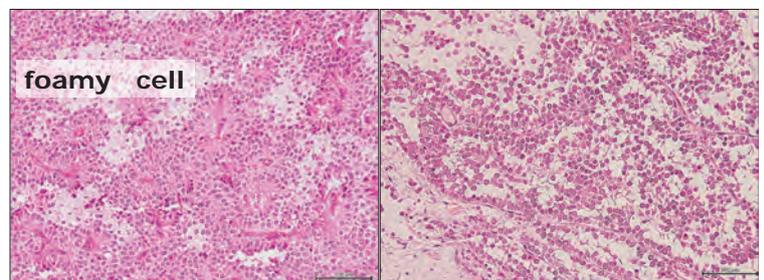
Pseudopapillary (偽乳頭状配列)



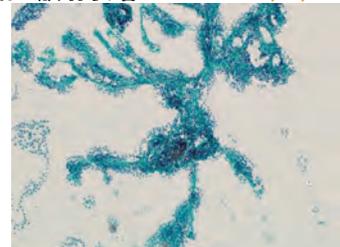
偽乳頭状

乳頭状

腫瘍細胞間の結合性が弱いため変性壊死によって一部脱落した結果,血管周囲のみ腫瘍が残存し,見かけ上乳頭状様形態をとる。
腫瘍の増生と同時に脱落

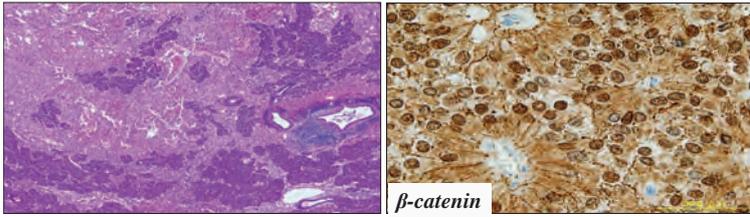


Solid血管性間質を軸に放射状増生 Pseudopapillary一部脱落



(自称:海ブドウ)

周囲の膵臓組織に染み入るように発育⇒偽浸潤



免疫染色)

陽性 vimentin, CD10, β-catenin, synaptophysin, CD56

β-cateninの異常発現(核陽性)

陰性 Chromogranin-A

* 膵神経内分泌腫瘍(NET) vs. SPNの鑑別注意!(Pitfall)

SPN: 陽性 Synaptophysin, CD56, βcatenin(核陽性), Chromogranin A(陰性)

NET: 陽性 Synaptophysin, Chromogranin A, CD56, βcatenin(核陰性/膜陽性)

日本臨床 膵臓症候群 264-268

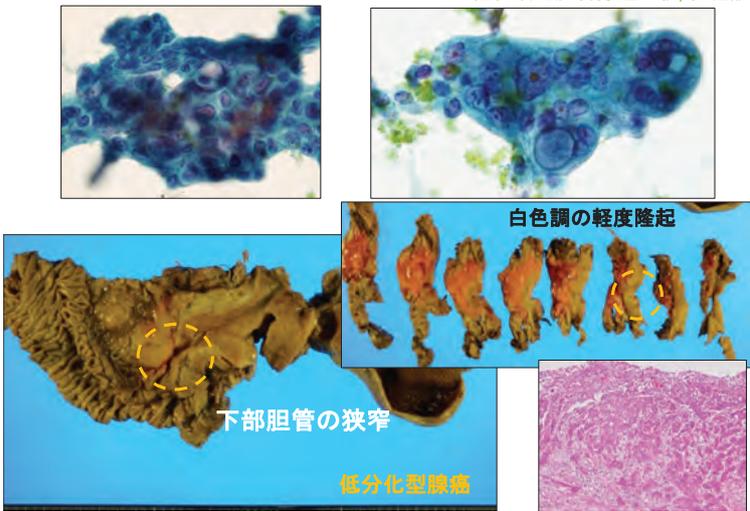


8.胆道(胆嚢)癌と貯留胆汁細胞診の今後の課題

大山寺(鳥取)

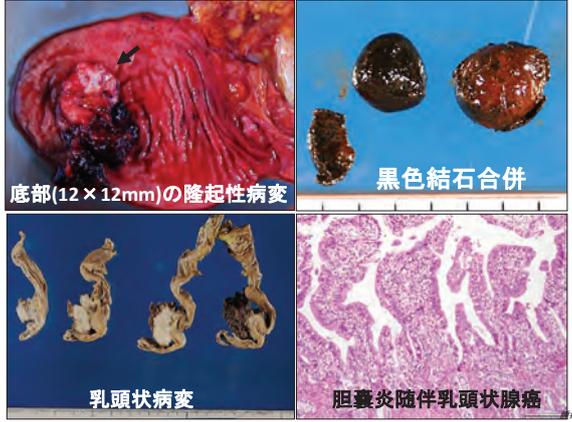
70代,男性 胆管擦過細胞診; Class V

* 経乳頭の胆管擦過生検/細胞診



胆嚢癌
60~70代に好発し、女性の発生率が男性の2~3倍 胆石合併例(約80%)
胆嚢底部好発部位。

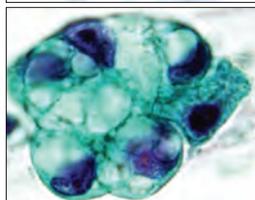
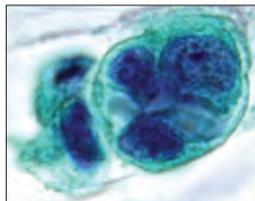
胆嚢癌 70代,女性(剖検例)



貯留胆汁細胞診の判定基準

貯留胆汁の変化が想定される細胞でも悪性と可能な所見を探そう!

- 細胞集塊の判定基準(約50個以上の細胞による集塊)
 - 不規則な重複
 - 核の配列不整
 - 集塊辺縁の凹凸不整
- 個々の細胞の判定基準
 - 核の腫大
 - 核形不整
 - クロマチンの異常
- その他の重視される所見
 - 壊死背景
 - 多彩な細胞集塊(単個~集塊)の出現
- 注意すべき点



- 核内構造の判定
- 良性細胞集塊の参考所見(核間距離均等, 集塊辺縁に細胞質が見られる)

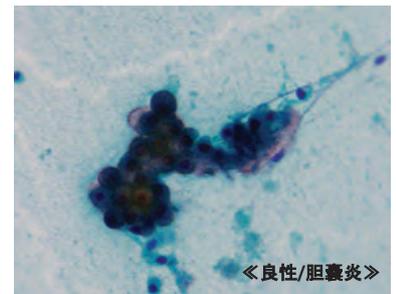
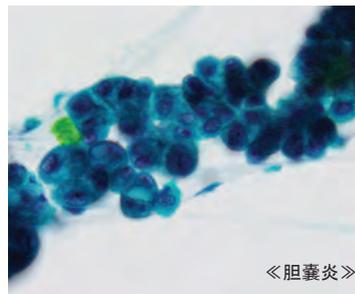
1. の3項目あるいは2. の3項目を満たせば腺癌と判定

(日本臨床細胞診学会胆汁細胞診研究班作成)

* 注意所見

[2. 個々の細胞 核型不整]

[2. 個々の細胞 クロマチン異常]



細胞質の空胞変性により核が細胞質内の辺縁に押しやられる

クロマチンの凝集・濃染が起こる。

悪性所見(個々の細胞“核型不整有り”) or (細胞集塊“核の配列不整有り”)と偽解釈

* 悪性所見(個々の細胞“クロマチン異常有り”)と偽解釈

9. 原発性肝がん) 肝臓から発生する悪性腫瘍

肝細胞癌(80-90%)B型,C型肝炎ウイルス持続感染による慢性肝炎/肝硬変症を基盤に肝細胞から発症
胆管細胞癌(肝内胆管癌) 肝内胆管上皮由来

原発性肝癌<<転移性肝癌

肝細胞癌 hepatocellular carcinoma (HCC)

肝細胞癌の発生 1/10×日本含アジア、アフリカ>欧米
(本邦)肝細胞癌は1970年代から増加し、C型肝炎ウイルス関連肝細胞癌の頻度が上昇。C型肝炎ウイルスは急性肝炎→慢性肝炎→肝硬変
感染後30年前後で肝細胞癌発生多
C型肝炎ウイルス関連肝細胞癌平均年齢 65~70歳。
B型肝炎は母子間感染起因発癌平均年齢 55歳。

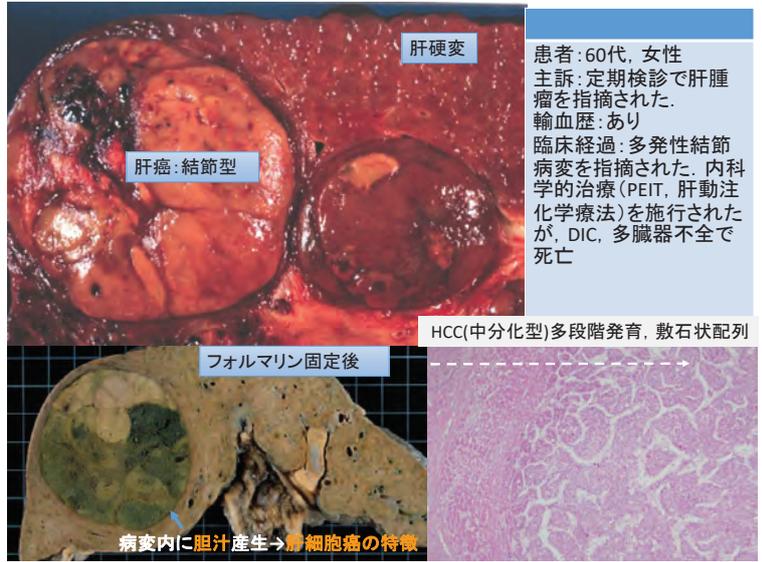
腫瘍の局在と肝予備能 術式を決定(術後肝不全の危険性)

腫瘍の観察: 破膜の有無(原発か否か)

原発ならば腫瘍内胆汁沈着の有無(肝細胞がんか否か)

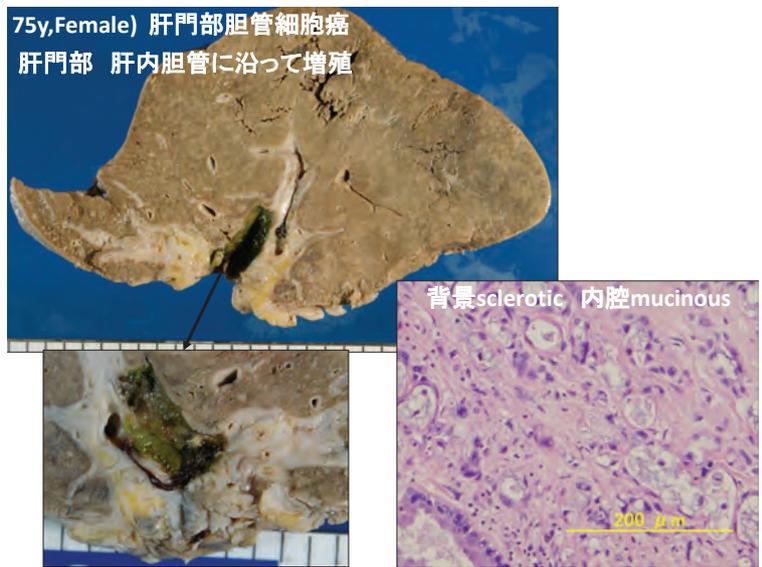
術式)

- ①: 肝楔状切除(enucleationも含む); 肝細胞がん
*通常リンパ節転移(-)
- ②: 肝(左,右)葉ならびに肝門部合併切除術(肝予備能良好); 肝門部胆管癌, 肝内(胆管内乳頭腫瘍IPNB) 肝MCN(粘液嚢胞性腫瘍)



患者:60代,女性
主訴:定期検診で肝腫瘍を指摘された。
輸血歴:あり
臨床経過:多発性結節病変を指摘された。内科的治療(PEIT,肝動注化学療法)を施行されたが、DIC,多臓器不全で死亡

症例: 79歳,女性 原発性胆汁性肝硬変/胆管炎 S2, 4の肝細胞がん破裂で死亡



10. 細胞診と組織診の位置づけ

長所

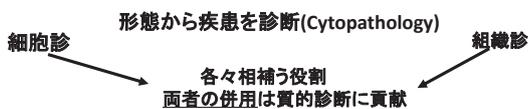
短所

細胞診	少量でも核を含む細胞形態が評価可能なら悪性と診断可能 迅速性、簡便性、安全性(biosafety)優れる	浸潤の評価ができない 構造異型の評価が時に困難 N/C比↓細胞 悪性と断定困難 (cf: 高分化型癌)
組織診	浸潤の評価(悪性)可能 構造異型の評価に優れる 免疫染色が応用可能	腫瘍量が少ないと評価が困難

胆膵領域の解剖学的見地から採取手技の適応の認識

細胞診と組織診が相補的役割を果たす

→コンビネーション診断の重要性



"1対の草鞋"



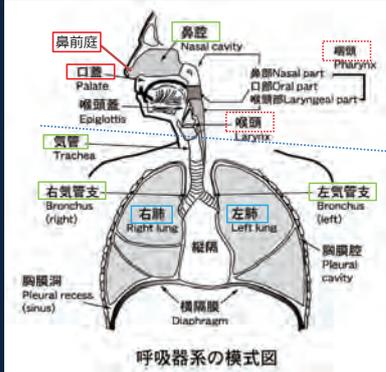
東海大学医学部付鳳八王子病院 病理診断科

呼吸器の細胞診 肺病変（癌詳細除く）、縦隔・胸膜病変

2024/7/16
国立病院機構埼玉病院 病理診断科
江本 桂

肺の構造

呼吸器の解剖



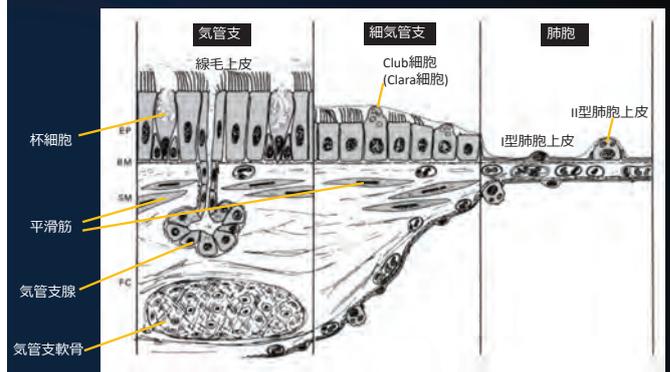
上気道 (入口から喉頭まで)

下気道 (声門下からの呼吸気道部分)

刺激の多いところは**扁平上皮**
少し奥の通り道は**線毛上皮**
ガス交換するところは**肺胞上皮**

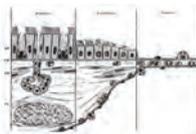
呼吸器系の模式図

正常構造



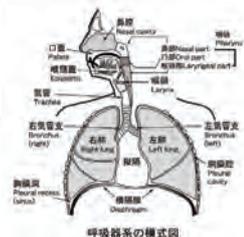
61. 線毛円柱上皮からなる部位として正しいものはどれですか。

- A. 副鼻腔
- B. 鼻前庭
- C. 声帯
- D. 中咽頭
- E. 気管



11. 中気管支を構成している細胞で誤っているものはどれですか。

- 1. 杯細胞
- 2. 線毛細胞
- 3. Club細胞 (旧Clara細胞)
- 4. 基底細胞
- 5. 神経内分泌細胞



17. 呼吸細気管支の構造で誤っているものはどれですか。

- 1. 線毛上皮
- 2. Club細胞 (旧Clara細胞)
- 3. 杯細胞
- 4. 基底細胞
- 5. 平滑筋

検診の喀痰細胞診

喀痰細胞診 検診判定

表2. 肺がん検診における喀痰細胞診の判定基準と指導区分(2016改訂)

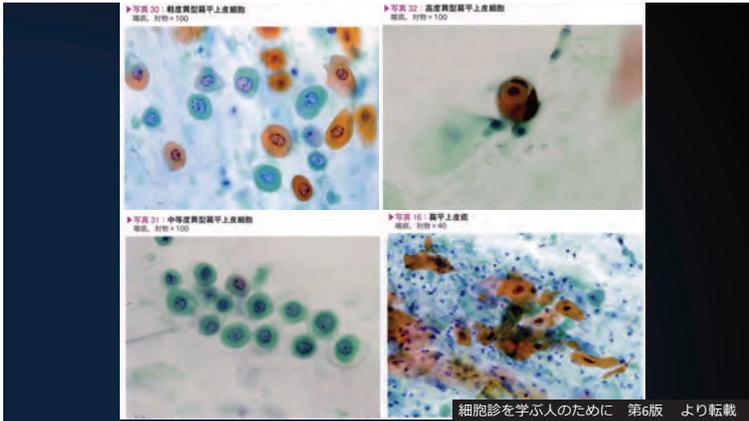
判定区分	細胞所見	指導区分
A	喀痰中に組織球を認めない 唾液様検体	材料不適、再検査
B	正常上皮細胞のみ 基底細胞増生 軽度異型扁平上皮細胞 線毛円柱上皮細胞	現在異常を認めない 次回定期検査
C	中等度異型扁平上皮細胞 核の増大や濃染を伴う円柱上皮細胞	再検抹または6カ月以内の再検査
D	高度(境界)異型扁平上皮細胞または 悪性腫瘍が疑われる細胞を認める	直ちに精密検査
E	悪性腫瘍細胞を認める	肺癌取扱い規約第8版補訂版より転載

- 注1) 喀痰1検体の全標本に関する総合判定であるが、異型細胞少数例では再検査を考慮する。
 2) 全標本上の細胞異型の最も高度な部分によって判定する。
 3) 扁平上皮細胞の異型度の判定は異型扁平上皮細胞の判定基準(表3)、および細胞図譜を参照して行う。
 4) 再検査が困難なときには、次回定期検査の受診を勧める。
 5) D・E判定で精密検査の結果、癌が発見されない場合には常に厳重な追跡を行う。

喀痰細胞診 検診判定

判定	B	C	D
	扁平上皮化生細胞	軽度異型扁平上皮細胞	中等度異型扁平上皮細胞
	軽度異型扁平上皮細胞	中等度異型扁平上皮細胞	高度異型扁平上皮細胞 疑い上皮内癌
			
	<ul style="list-style-type: none"> • 数石状に出現し、細胞間に結合がみられる • 細胞は多辺形に多まる • 細胞質は、ライトグリーンに染まる • N/C比は低い • 核は小型の類円形で異型はみられない 	<ul style="list-style-type: none"> • 細胞間の結合は稀く、数石状でないし孤立性に認められる • 細胞は類円形主体で、多辺形が混在する • 細胞質は、ライトグリーン、エオシン、オレンジGに染まり、やや厚みがあるが透明感がある • N/C比は低い • 核は類円形で、軽度の大小不整、クロマチンの濃染を示すことがある 	<ul style="list-style-type: none"> • 孤立存在性に認められる • 細胞は類円形 • 細胞質は、ライトグリーン、エオシン、オレンジGに染まり、厚みがあり不透明である • N/C比はやや高い • 核は類円形のものとは異なるものが混在する • クロマチンは、濃染傾向を示す • 2核細胞をみることがある
	<ul style="list-style-type: none"> • 孤立存在性に認められる • 細胞は類円形でないし不整形 • 細胞質は、厚みがあり不透明である • 細胞質は、エオシン、オレンジGに染まり、好染し、ライトグリーンに好染する • 細胞には癌状の構造がみられることがある • 核は不整形のものが目立ち、核小体が見られることが多い • 核縁の肥厚、不整、2核ないし多核細胞もみられる 		

図9-3 扁平上皮化生および異型扁平上皮細胞の細胞学的特徴 細胞診を学ぶ人のために 第6版 より転載



5. 肺癌検診の喀痰判定について正しいものはどれですか。
 A. 異型細胞を認めなかったため、A判定とした。
 B. D判定では上皮内癌が見つかることがある。
 C. E判定のため直ちに気管支鏡検査を行った。
 D. 軽度異型扁平上皮細胞をわずかに認めたためC判定した。
 E. 細胞異型度は、全標本上の異型細胞が最も広範囲に分布する部分によって判定する。
2. 集団検診における喀痰細胞診について正しいものはどれですか。
 A. 6ヶ月以内に血痰があったものが対象となる。
 B. 肺門部の扁平上皮癌の発見が目的となる。
 C. 軽度異型扁平上皮細胞の集団検診区分は「B判定」である。
 D. 中等度異型扁平上皮細胞の指導区分は「6ヶ月以内の追加検査と追跡」である。
 E. 高度異型扁平上皮細胞の指導区分は「再検抹」である。
3. 中等度異型扁平上皮細胞について正しいものはどれですか。
 A. 細胞の大小不同は目立たない。
 B. 多辺形細胞が主体である。
 C. 主に数石状集塊で認められる。
 D. クロマチンは不均等に分布する。
 E. 細胞質はエオシン・オレンジG好性のものが多い。

肺腫瘍の組織型

肺良性上皮性腫瘍

- Papillomas
 - Bronchial papilloma
- Adenomas
 - Sclerosing pneumocytoma 硬化性肺動脈皮腫
 - Alveolar adenoma
 - Papillary adenoma
 - Bronchiolar adenoma / ciliated muconodular papillary tumour
 - Mucinous cystadenoma
 - Mucous gland adenoma

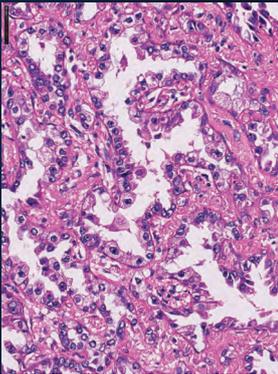
- ★と和名を記載した腫瘍については知っている必要がある
- 赤字はWHO第5版で新規採用された腫瘍名
- 次頁にも良性腫瘍は含まれるが、肺腫瘍(転移がん含む)は多くが悪性腫瘍である

肺悪性上皮性腫瘍および肺間質性腫瘍

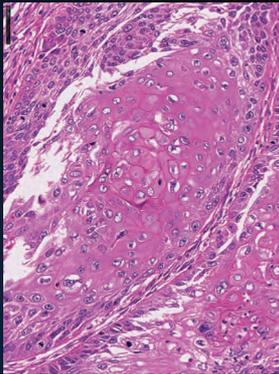
<p>Precursor glandular lesions</p> <ul style="list-style-type: none"> Atypical adenomatous hyperplasia Adenocarcinoma <i>in situ</i> <p>Adenocarcinomas</p> <ul style="list-style-type: none"> Minimally invasive adenocarcinoma Invasive non-mucinous adenocarcinoma <ul style="list-style-type: none"> Lepidic adenocarcinoma Acinar adenocarcinoma Papillary adenocarcinoma Micropapillary adenocarcinoma Invasive mucinous adenocarcinoma <ul style="list-style-type: none"> Solid adenocarcinoma Colloid adenocarcinoma Fetal adenocarcinoma Enteric-type adenocarcinoma <p>Squamous precursor lesions</p> <ul style="list-style-type: none"> Squamous dysplasia and carcinoma <i>in situ</i> <p>Squamous cell carcinomas</p> <ul style="list-style-type: none"> Squamous cell carcinoma Lymphoepithelial carcinoma <p>Large cell carcinomas</p> <ul style="list-style-type: none"> Large cell carcinoma <p>Adenosquamous carcinoma</p> <p>Sarcomatoid carcinomas</p> <ul style="list-style-type: none"> Pleomorphic carcinoma Pulmonary blastoma Carcinosarcoma 	<p>Lung neuroendocrine neoplasms</p> <p>Precursor lesion</p> <ul style="list-style-type: none"> Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia <p>Neuroendocrine tumours</p> <ul style="list-style-type: none"> Carcinoid neuroendocrine tumour <p>Neuroendocrine carcinomas</p> <ul style="list-style-type: none"> Small cell carcinoma Large cell neuroendocrine carcinoma <p>Other epithelial tumours</p> <ul style="list-style-type: none"> Nuclear protein in testis (NUT)-associated NUT carcinoma Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumour <p>Salivary gland-type tumours</p> <ul style="list-style-type: none"> Pleomorphic adenoma Adenoid cystic carcinoma Epithelial-myoepithelial carcinoma Mucoepidermoid carcinoma Hyaline clear cell carcinoma Myoepithelioma and myoepithelial carcinoma <p>Mesenchymal tumours specific to the lung</p> <ul style="list-style-type: none"> Pulmonary hamartoma Pulmonary chondroma Diffuse pulmonary lymphangiomatosis Pleuropulmonary blastoma Pulmonary artery intimal sarcoma Primary pulmonary myxoid sarcoma with EW5R1-CREB1 fusion PEComatous tumours Lymphangioleiomyomatosis PEComa
--	---

肺癌の生検診断手順

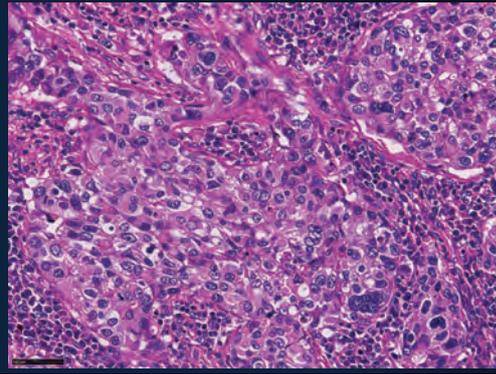
管腔状→腺癌



角化あり→扁平上皮癌

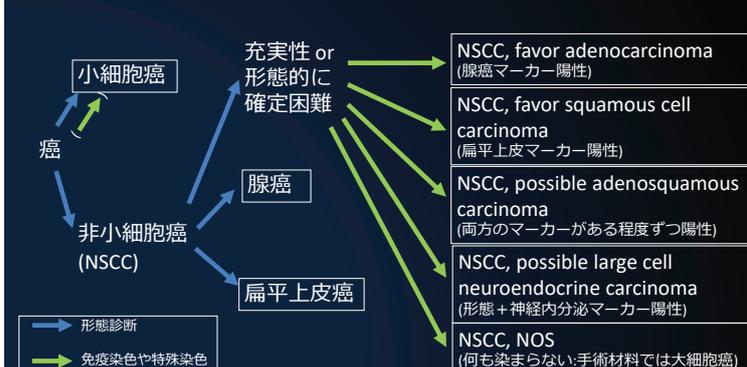


ではこんな像が出てきたら？



小細胞癌ではない
腺とも扁平上皮とも言えない

肺生検の診断 (癌)



免疫染色

- 肺腫瘍 腺 vs. 扁平上皮**
 - 肺 腺癌マーカー: TTF-1(核)、Napsin A(細胞質)、粘液染色
 - 肺 扁平上皮癌マーカー: p40(核)、CK5/6(細胞質)
- 神経内分泌**
 - 神経内分泌マーカー: chromogranin A(細胞質)、synaptophysin(細胞質)、CD56(細胞膜)
- vs. 転移**
 - 肺以外のマーカー: CDX2(腸)、PAX8(婦人科・甲状腺)、PSA(前立腺)、GATA3(膀胱・乳腺)
- 悪性腫瘍 癌 vs. 中皮腫**
 - 癌マーカー: claudin 4、BerEP4、MOC31、CEA
 - 中皮腫マーカー: calretinin、WT-1、D2-40、CK5/6
- 中皮病変 良性 vs. 悪性**
 - 中皮 悪性: BAP1(lost)、MTAP(lost)、p53、IMP3、EMA
 - 中皮 良性: desmin

14. 肺腫瘍の組織生検を行った結果、低分化腫瘍であった。腫瘍細胞は大型でp40陰性、chromogranin A陰性、TTF-1陽性であった。適切な診断名はどれですか。

1. 大細胞癌
2. 非小細胞癌特定不能
3. 非扁平上皮癌
4. 肉腫様癌

Non-small cell carcinoma favor adenocarcinoma

15. 扁平上皮癌の一般的な免疫組織化学的所見で正しいものはどれですか。

1. TTF-1(陽性), Napsin A(陽性), p40(陽性), CK5/6(陽性)
2. TTF-1(陽性), Napsin A(陽性), p40(陰性), CK5/6(陰性)
3. TTF-1(陰性), Napsin A(陰性), p40(陽性), CK5/6(陽性)
4. TTF-1(陽性), Napsin A(陰性), p40(陽性), CK5/6(陰性)
5. TTF-1(陰性), Napsin A(陰性), p40(陰性), CK5/6(陰性)

6. 神経内分泌分化の免疫細胞化学的検索で誤っているものはどれですか。

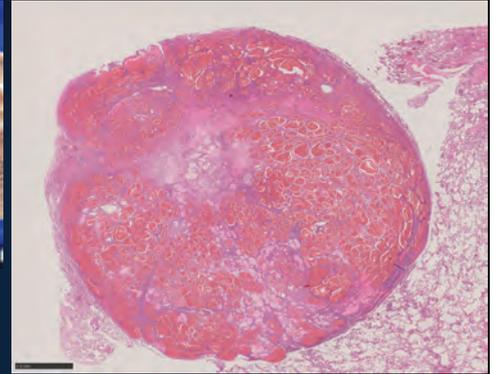
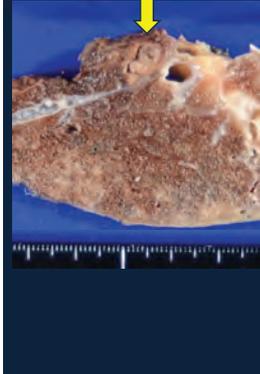
- A. CD56
- B. Ber-EP4
- C. Napsin A
- D. Synaptophysin
- E. Chromogranin A

試験に出る肺の良性腫瘍

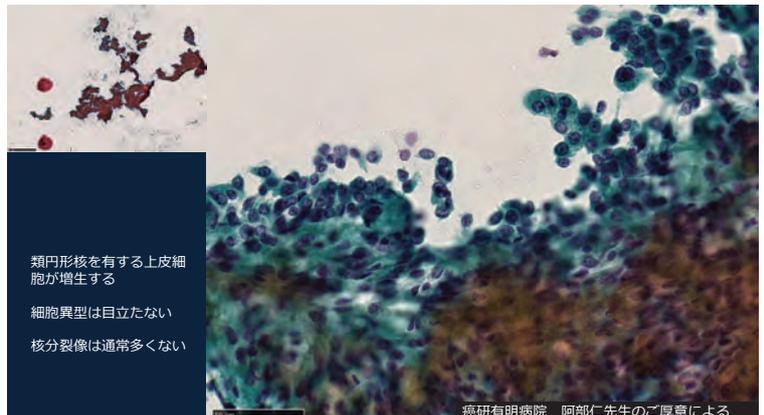
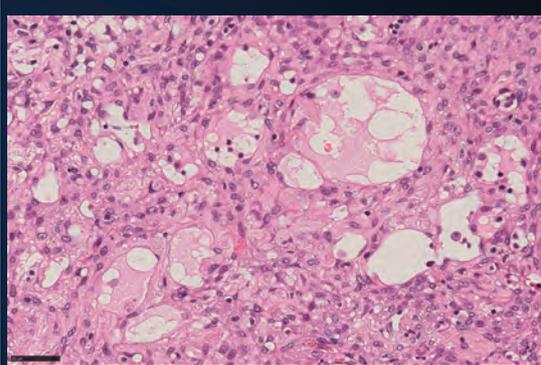
硬化性肺胞上皮腫

- 中年女性：40代にピーク（小児～高齢）、85%が女性
- 境界明瞭、下葉・中葉の末梢発生が多い
- 基本的には良性腫瘍
- 約5%は多発性、ごく稀に転移や局所再発する
- かつては硬化性血管腫と呼ばれていた
- 組織像はII型肺胞上皮様の立方状細胞と分化方向の明らかでない円形～卵円形細胞の2種類の細胞をみる
- 生検や迅速診断では診断に難渋することが多い

硬化性肺胞上皮腫

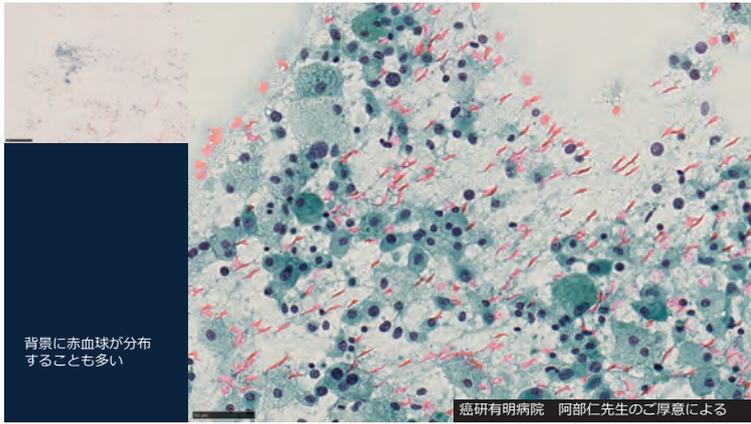


硬化性肺胞上皮腫



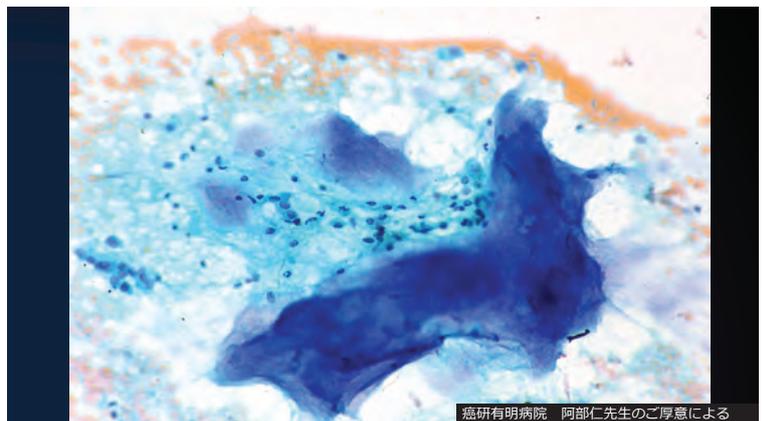
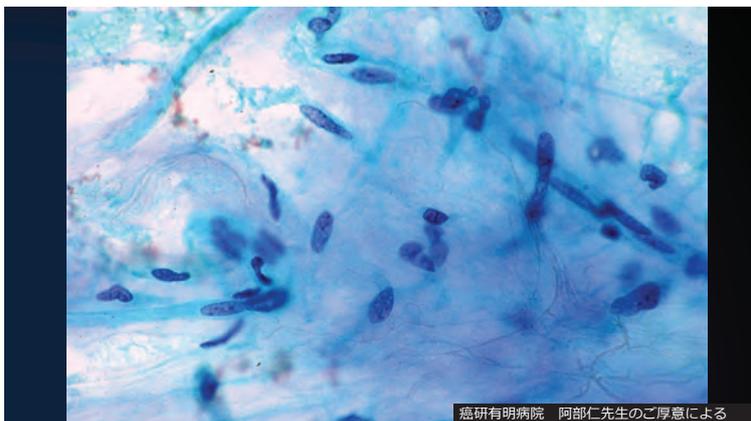
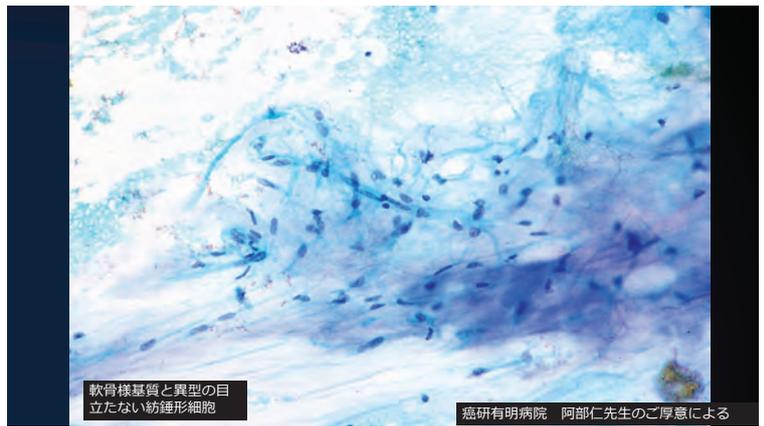
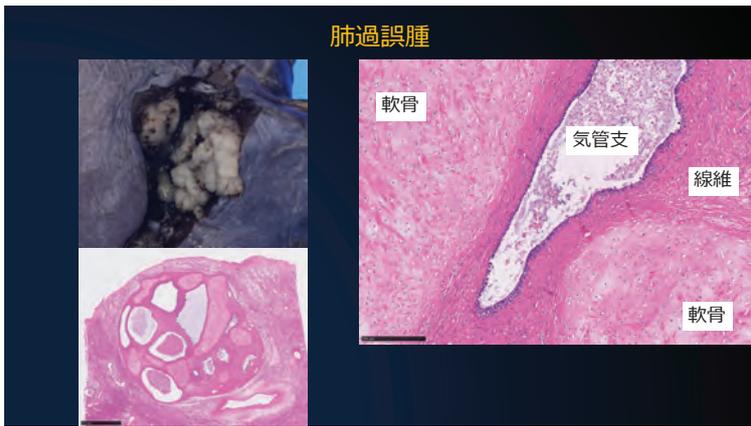
類円形核を有する上皮細胞が増生する
細胞異型は目立たない
核分裂像は通常多くない

癌研有明病院 阿部仁先生のご厚意による



肺過誤腫

- 壮年期男性：50-60代にピーク、男性優位
- 肺良性腫瘍で最も多い(遺伝子情報を根拠にWHO分類で腫瘍扱いとなった)
- 境界明瞭
- 少なくとも2種の間葉成分(軟骨、脂肪組織、線維組織、平滑筋組織など)が種々の割合で混在し、その内部に取り込まれた気管支上皮成分を伴う良性病変
- 胚細胞由来の奇形腫とは異なる



19. 肺過誤腫の構成成分について誤っているものはどれですか。
1. 軟骨
 2. 気管支上皮
 3. 平滑筋
 4. 脂肪
 5. ヘモジデリン貧血組織球
20. 硬化性肺胞上皮腫(旧称:硬化性血管腫)について誤っているものはどれですか。
1. 中年女性に好発する。
 2. II型肺胞上皮由来である。
 3. 通常、乳頭状成分、充実性成分、硬化(線維化)成分、出血成分がみられる。
 4. 術中迅速組織診断では、腺癌との鑑別が容易である。
 5. まれに多発例やリンパ節転移例を認める。

感染症、サルコイドーシス、喘息

特殊染色

- グラム染色 : 細菌の鑑別
- グロコット染色 : 真菌の同定
- PAS染色 : 真菌の同定、粘液の同定、グリコーゲンの同定など
- アルシアンブルー染色 : 粘液の同定など
- ムチカルミン染色 : 粘液の同定、クリプトコッカス
- チールニールセン染色 : 抗酸菌の同定

よく出る感染症

- 細菌 : 結核、非結核性抗酸菌症
- 真菌 : (カンジダ)、アスペルギルス、クリプトコッカス、ニューモシスチス
- ウイルス : サイトメガロウイルス
- 寄生虫 : 肺吸虫

真菌

免疫低下状態の人に多いが、クリプトコッカスは免疫低下でなくてもみることがある。

真菌種によっては、肉芽腫を伴うことも多い

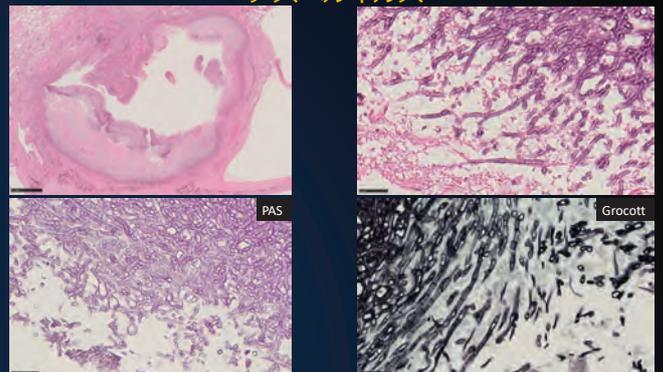
アスペルギルスは複数の病態パターンがある。

- アレルギー反応が主のもの
- 空洞内に菌塊をつくるもの
- 真菌が組織内に高度に浸潤するもの

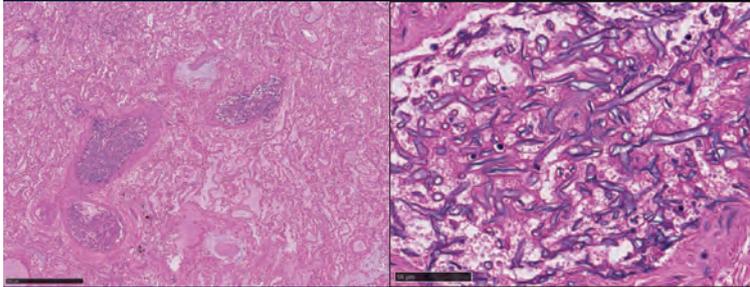
β -D グルカンが上がらないものがあるので注意。
クリプトコッカスや接合菌(ムコールなど)は上がらない。



アスペルギルス

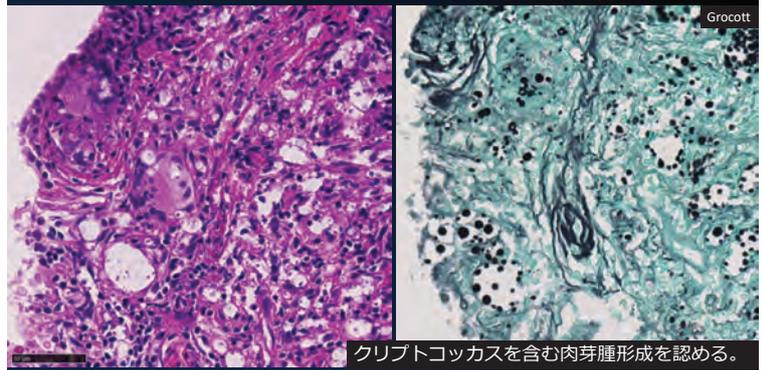


ムコール



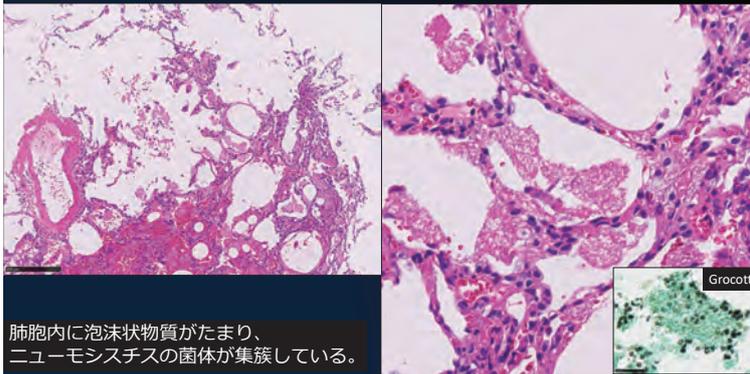
血管内に詰まって、梗塞を起こしている

クリプトコッカス



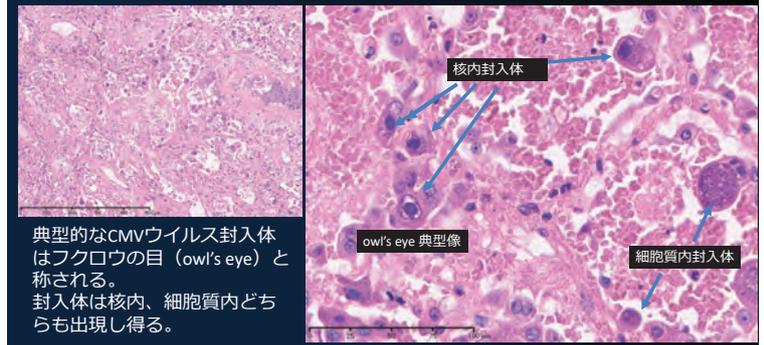
クリプトコッカスを含む肉芽腫形成を認める。

ニューモシスチス肺炎



肺胞内に泡沫状物質がたまり、ニューモシスチスの菌体が集簇している。

サイトメガロウイルス



典型的なCMVウイルス封入体はフクロウの目 (owl's eye) と称される。封入体は核内、細胞質内どちらも出現し得る。

肺吸虫

- ウェステルマン肺吸虫
- 宮崎肺吸虫

肺吸虫には上記2種がある。肺ないし末梢気管支腔内に虫嚢(虫結節)を作り、虫卵が排出される。肺吸虫性銭型病変 (coin lesion) は右肺に多く、肺尖部に少ない。未熟成虫が胸腔に寄生し、気胸と好酸球増加を伴うことがある。



画像はウェステルマン肺吸虫の虫卵
完全病理学各論 より転載・抜粋

重要な肺の肉芽腫疾患：2つの対比

抗酸菌症

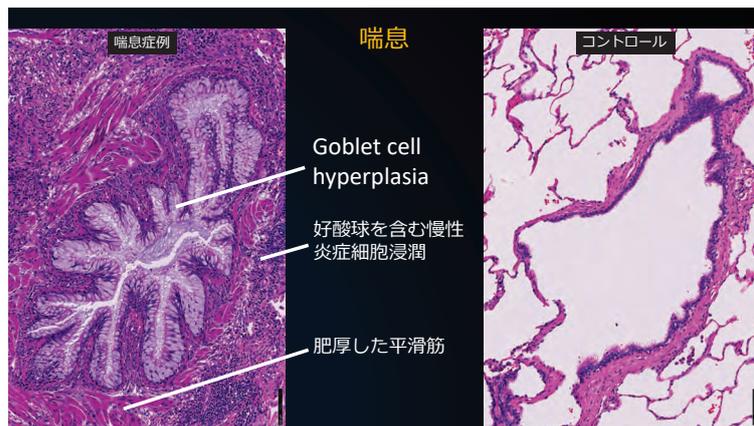
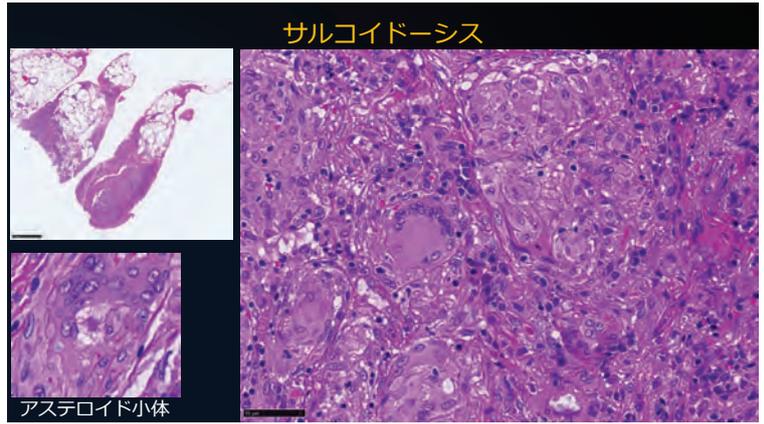
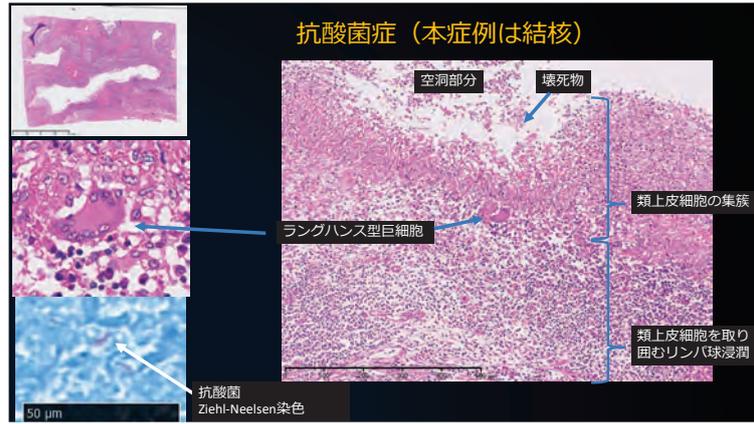
- 結核菌(TB)、非結核性抗酸菌(NTM)
- 乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫が有名 (= 細胞診の背景は汚い)
- 経気道的な分布

- TBはヒト-ヒト感染する、NTMはしない(土壌や糞から感染する)
- TBとNTMの組織像は区別困難
- 感染初期や免疫不全者は肉芽腫を呈さないこともある

サルコイドーシス

- 原因不明(アクネ菌?)
- 通常壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫 (= 細胞診の背景は汚くない)
- リンパ管に沿った分布

- リンパ球の介在は他の肉芽腫性疾患より少なめ
- アステロイド小体が出現することがある
- ペリリウム肺など似た像を呈する疾患もあり、注意が必要



4. ニューモシスチス肺炎について誤っているものはどれですか。
- A. 病原体は原虫である。
 - B. しばしばサイトメガロウイルス感染症を合併する。
 - C. 菌体は集塊を形成する。
 - D. 進行すると急激に増悪する。
 - E. 分芽がみられる。
12. ムーコルについて誤っているものはどれですか。
- A. ムーコル症は接合菌症とも呼ばれる。
 - B. PAS 反応や Grocott 染色で陽性になる。
 - C. 隔壁がある。
 - D. 分岐角が 45 度である。
 - E. ムーコル症は急激な経過をたどり血管浸襲性が高い。
4. 感染症について正しいものはどれですか。
- A. 非結核性抗酸菌症はヒト同士の感染はしない。
 - B. クリプトコッカス症は胸部 X 線画像で空洞内に菌塊が認められる。
 - C. アスペルギルス症は人畜共通感染症で、鳥類の糞から感染することがある。
 - D. サイトメガロウイルスは RNA ウイルスである。
 - E. 宮崎肺吸虫卵は喀痰中にはほとんど認められない。



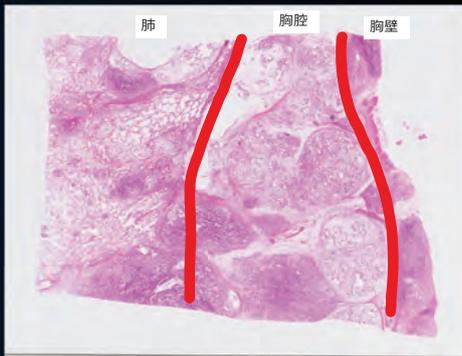
中皮腫

- 中皮腫と言えば、通常は“びまん性悪性中皮腫”を指す
- 中皮由来の予後不良悪性腫瘍
- アスベスト曝露後、時間の経過した人に多い
(発症までの潜伏期間が25~50年とされている)
- 胸腔に多いが、腹腔や精巣鞘膜や心嚢にもできる
- 上皮型、肉腫型、その両方を含む二相型がある
(予後は上皮型>二相型>肉腫型だが、いずれも悪い)

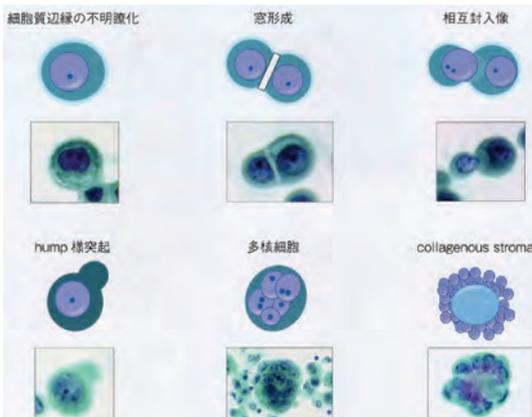
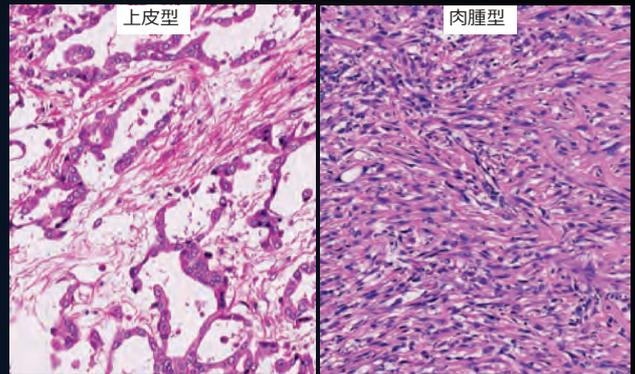
中皮腫

- 細胞診で見るのはだいたい上皮型
- 教科書に書いてある通りにはいかず、細胞診は難しいため無理しない
- セルブロックを作製してBAP1やMTAPの免疫染色、p16のFISHを行うことは診断の補助としてとても有用
- 理想的にはサイトケラチンの陽性所見に加えて、中皮マーカー2種以上、癌マーカー2種以上の検討が望まれる(労災認定にも必要)

中皮腫



中皮腫

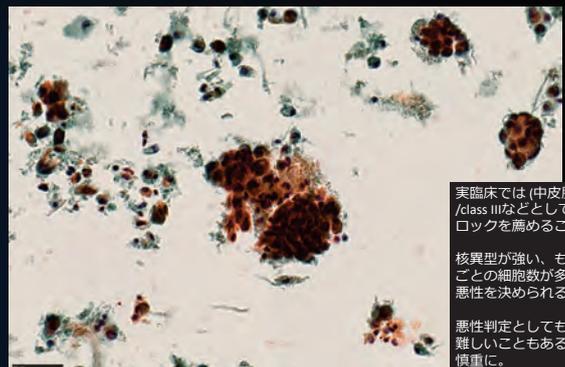


教科書的には左図のような所見が有名であるが、核異型が高度でない限りは良悪性の決定は難しい。
(核異型が強くない症例もよくある)

核異型が高度のときも、中皮腫か癌かといった、腫瘍種鑑別の必要あり。

腫瘍病理鑑別アトラス 臓器腫瘍・胸膜腫瘍 第2版より転載

中皮腫



実臨床では(中皮腫)判定困難/class IIIなどとして生検・セルブロックを薦めることが多い。

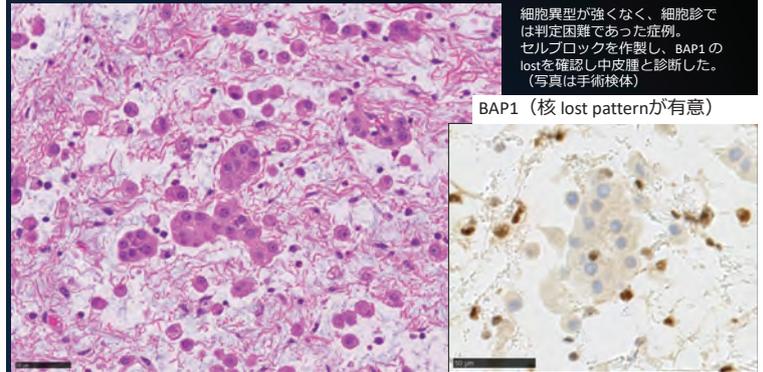
核異型が強い、もしくは1集塊ごとの細胞数が多いときには良悪性を決められることもある。

悪性判定としても腺癌と鑑別が難しいこともあるため、報告は慎重に。

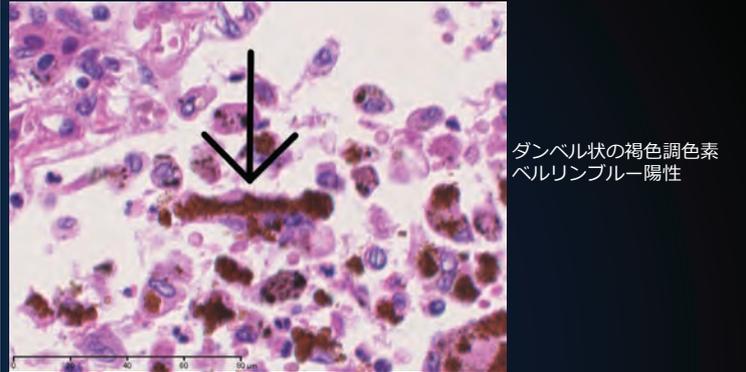
免疫染色

- 肺腫瘍
腺 vs. 扁平上皮
 - 肺 腺癌マーカー：TTF-1(核)、Napsin A(細胞質)、粘液染色
 - 肺 扁平上皮癌マーカー：p40(核)、CK5/6(細胞質)
- 神経内分泌
 - 神経内分泌マーカー：chromogranin A(細胞質)、synaptophysin(細胞質)、CD56(細胞膜)
- vs. 転移
 - 肺以外のマーカー：CDX2(腸)、PAX8(婦人科・甲状腺)、PSA(前立腺)、GATA3(膀胱・乳腺)
- 悪性腫瘍
癌 vs. 中皮腫
 - 癌マーカー：claudin 4、BerEP4、MOC31、CEA
 - 中皮腫マーカー：calretinin、WT-1、D2-40、CK5/6
- 中皮病変
良性 vs. 悪性
 - 中皮 悪性：BAP1(lost)、MTAP(lost)、p53、IMP3、EMA
 - 中皮 良性：desmin

中皮腫の免疫染色



アスベスト



- アスベスト小体が喀痰に出現する疾患として正しいものはどれですか。
 - 珪肺
 - 石綿肺
 - 慢性結核性胸膜炎
 - 特発性過敏性肺臓炎
 - 肉芽腫性間質性肺炎
- 上皮型悪性中皮腫の典型的な細胞像について正しいものはどれですか。
 - I型collagenous stromaがみられる。
 - 広く淡明な細胞質を有する。
 - 著明な核形不整がみられる。
 - 相互封入所見がみられる。
 - 多核細胞が出現する。
- 反応性中皮細胞について誤っているものはどれですか。
 - 核は中心性である。
 - 細胞質内に豊富なグリコーゲンを有する。
 - 細胞質辺縁には偽線毛が発達している。
 - 静止期中皮細胞と比べて体腔液中に剥離しやすい。
 - 腹膜透析に伴う腹水では大型集塊が出現する。

- 胸膜悪性中皮腫について誤っているものはどれですか。
 - 印環細胞様になることがある。
 - 腺癌との鑑別にはCEAが有用である。
 - 体腔液中には主に上皮型由来の細胞が出現する。
 - p16遺伝子欠失を認めることがある。
 - サイトケラチン陰性である。
- 中皮腫について誤っているものはどれですか。
 - 肉腫型では体腔液中に腫瘍細胞が多数出現する。
 - 人口動態統計において死亡数の年次推移は年々増加している。
 - 臓側胸膜から発生する中皮腫はまれである。
 - オレンジG好性細胞の出現は中皮腫の診断に有用である。
 - 石綿による健康被害の救済対象となる指定疾患である。
- 中皮腫細胞の特徴について正しいものはどれですか。
 - 核偏在性
 - 小型核小体
 - 細胞質内空胞
 - 微絨毛の消失
 - Hump 様細胞質突起

縦隔病変

縦隔腫瘍

- 部位でできる病変が異なる
- 前縦隔
 - 胸腺腫
 - 胸腺癌
 - 胚細胞腫瘍(奇形腫・セミノーマ等)
 - 胸腺嚢胞 など
- 中縦隔
 - 心膜嚢胞
 - 気管支原性嚢胞 など
- 後縦隔
 - 神経原性腫瘍 など
- リンパ腫はどこでもできる

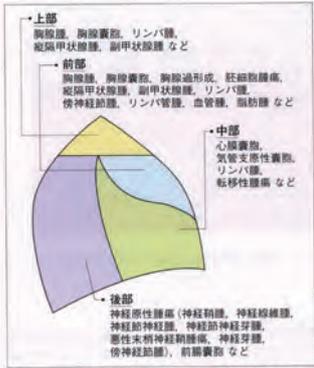
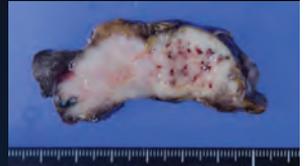


図9-2 縦隔の各領域と好発病変 (横断切之はか: 最新病理学 診断学アトラス 縦隔腫瘍・胸腺腫瘍 文光堂, 2014, p.9より一部改変) 外科病理学第5版 p381より転載

胸腺腫について

- 胸腺上皮の(低)悪性腫瘍、40-70歳くらいに多い
- 幼弱なT細胞(TdT陽性)の介在を伴う
- 胸腺癌より予後が良い
 - 胸腺癌には幼弱なT細胞を引き寄せる力はない
 - 胸腺癌は細胞異型が強く、扁平上皮癌が多い
- 細胞の種類でA型とB型に分ける
- B型はリンパ球の多寡で分ける
 - B1:リンパ球多い、B2:中間、B3:リンパ球少ない



A型

外科病理学第5版 より転載

図9-29 胸腺腫の組織型別予後曲線 (大塚16, 2, 9)

B1型

B3型

B1型

B3型

胸腺癌

癌研有明病院 阿部仁先生のご厚意による

セミノーマ

- 胚細胞腫瘍の1つで、胚細胞腫瘍の好発年齢は10歳代から30歳代
- 胚細胞腫瘍は体の正中線上にできる
 - 小児期発生の半数は生殖器以外の部位
 - 青年期発生は生殖器、特に男性の精巣発生が9割以上
- セミノーマは発生臓器で名前が変わる
 - 精巣: セミノーマ
 - 縦隔: セミノーマ
 - 卵巣: デイスジャーミノーマ
 - 脳: ジャーミノーマ
- 大型核を有する細胞+リンパ球=Two cell pattern

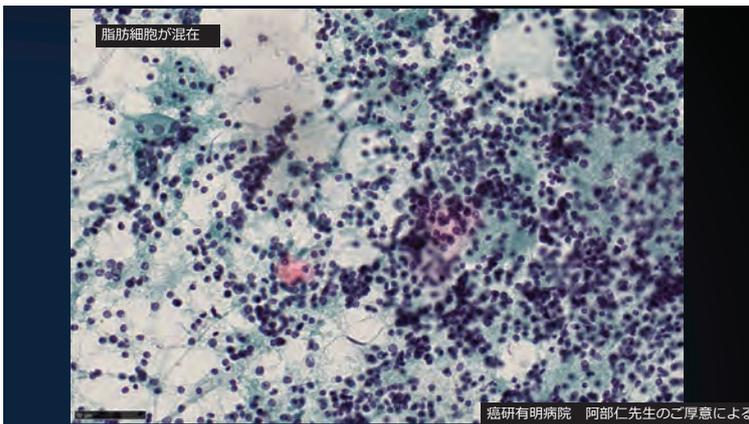
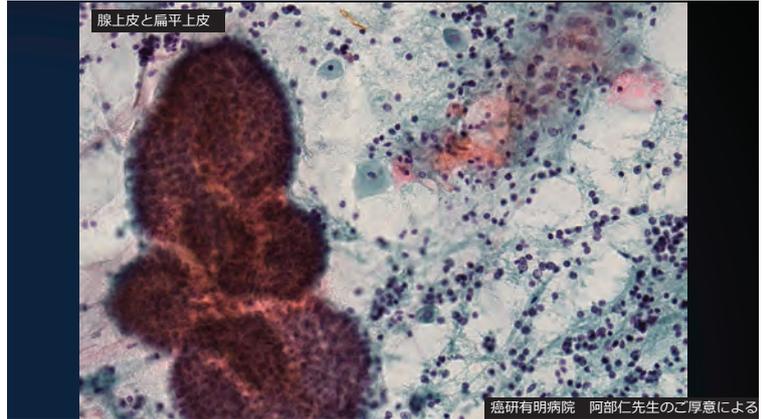


セミノーマ

癌研有明病院 阿部仁先生のご厚意による

奇形腫

- 胚細胞腫瘍の1つ
- 成熟奇形腫と未熟奇形腫にわけられる
(未熟奇形腫の方が転移・再発率が高い)
- 卵巣のものと同様 (卵巣に比べると臍組織を含む頻度は高い)
- 複数の胚葉の細胞から構成される
- 含まれる成分により細胞診標本は様々



1. 胸腺腫瘍について正しいものはどれですか。
 - A. 胸腺癌の組織型では扁平上皮癌の頻度が高い。
 - B. 胸腺カルチノイドでは非定型的(異型)カルチノイドが多い。
 - C. B1型胸腺腫に出現するリンパ球は成熟リンパ球の形質を示す。
 - D. B1型胸腺腫でみられる上皮細胞の核小体は大型で目立つ。
 - E. A型胸腺腫では随伴リンパ球が目立つ。
15. 前縦隔腫瘍に対して施行した穿刺吸引細胞診で、大型の腫瘍細胞と成熟リンパ球からなる two cell pattern が認められた。推定される組織型として正しいものはどれですか。
 - 1. セミノーマ
 - 2. 未熟奇形腫
 - 3. 胸腺腫
 - 4. 縦隔内甲状腺腫
 - 5. 絨毛癌
78. 腫瘍と好発部位の組み合わせとして誤っているものはどれですか。

1. 胸腺腫	_____	前縦隔
2. 甲状腺腫	_____	上縦隔
3. 悪性リンパ腫	_____	中縦隔
4. 神経鞘腫	_____	後縦隔
<input checked="" type="radio"/> 5. 奇形腫	_____	上縦隔

- 細胞検査士の試験は幅広い知識を求められるが、類問も出やすいため試験問題を見るほうが効率的
- 実臨床でのtips・pitfallは、試験と全く異なるので、試験は試験で割り切ることが必要
- 質問はメールでもどうぞ "emoto@keio.jp"

おまけ
(取り上げなかった過去問+2023年度)

16. II型肺上皮細胞について誤っているものはどれですか。

- ① 細胞分裂をしない。
- 2. 明瞭な核小体を有している。
- 3. 層状封入体(層板小体)を有している。
- 4. 電子顕微鏡学的に細胞表面に微絨毛を有している。
- 5. 細胞質内にはリン脂質に富む分泌顆粒が存在する。

12. 正しいものはどれですか。

- ① 肺胞でのガス交換は、肺胞上皮、基底膜、血管内皮を通して行う。
- 2. 肺胞同士はLambert孔を通して交通している。
- 3. 肺の栄養血管は肺動脈である。
- 4. リンパ管は肺胞壁から始まり、肺門に向う。
- 5. 肺静脈は気管支に伴走する。

7. 肺癌細胞診判定の推定組織型として使用しないものはどれですか。

- ① A. 非扁平上皮癌
- B. 非小細胞癌特定不能 Non-small cell carcinoma, NOS
- ② C. 浸潤性粘液性腺癌
- D. 非角化型扁平上皮癌 細胞診ではほとんど使えない病名、不適切問題
- ③ E. 大細胞癌

3. 免疫組織化学における陽性部位について正しい組み合わせはどれですか。

- ① A. TTF-1 _____ 核
- B. Napsin A _____ 核
- C. p40 _____ 細胞質
- D. Podoplanin (D2-40) _____ 核
- ② E. CD56 (NCAM) _____ 細胞膜

16. シャルコー・ライデン結晶の説明で正しいものはどれですか。

- 1. 好中球の顆粒に由来する。
- 2. 類円形結晶が典型的である。
- 3. 肺結核の患者に多くみられる。
- 4. 材料では器具洗浄液に多く出現する。
- ⑤ 5. Papanicolaou染色ではオレンジ色を呈する。

5. 正しいものはどれですか。

- ① A. ウェステルマン肺吸虫症はシカ肉の生食により感染する。
- ② B. 放線菌症は結節の中央に硫黄顆粒と呼ばれる菌塊を認める。
- C. 肺ムーコル症は胸部X線でびまん性すりガラス様陰影を示す。
- D. ニューモシスチス肺炎は血管侵襲性が高く、血栓や出血を起こしやすい。
- E. 肺クリプトコッカス症は既存の養胞性病変に感染し、空洞内に菌塊が形成される。

17. 類上皮細胞性肉芽腫を認めないものはどれですか。

- 1. 肺サルコイドーシス
- 2. 肺結核症
- 3. 肺クリプトコッカス症
- ④ 4. 肺胞蛋白症
- 5. 珪肺症

16. 中等度異型扁平上皮細胞で誤っているものはどれですか。

- 1. 大小不同は目立たない。
 - 2. 核縁の粗剛は目立たない。
 - 3. しばしば多核細胞がみられる。
 - ④ 4. 核クロマチンの増量は軽度である。
 - 5. 小リンパ球の2倍程度の大きさである。
- 文字面で解くのはかなり厳しい。
いい問題ではない。

17. 喀痰細胞診(集団検診)について誤っている組み合わせはどれですか。

- 1. 判定区分 A _____ 材料不適
- 2. 判定区分 B _____ 次回定期検査
- 3. 判定区分 C _____ 再塗抹
- ④ 4. 判定区分 D _____ 直ちに再検査
- 5. 判定区分 E _____ 直ちに精密検査

17. Papanicolaou染色で細胞相互封入像がときにみられ、細胞質がオレンジG好染性を示し、輝くように厚みが増している時に考えられる細胞はどれですか。

- 1. 正常扁平上皮細胞
- 2. 軽度異型扁平上皮細胞
- 3. 中等度異型扁平上皮細胞
- ④ 4. 高度異型扁平上皮細胞
- 5. 上皮内扁平上皮癌

10. 体腔液細胞診における陽性マーカーとして正しい組み合わせはどれですか。

- 1. 肺扁平上皮癌 _____ Napsin A
- ② 2. 反応性中皮細胞 _____ Desmin
- 3. 腺癌 _____ ER
- 4. 中皮腫 _____ Claudin 4
- 5. 卵巣癌 _____ TTF-1

15. 多発する肺腫瘍の免疫組織化学で以下の結果を得た。最も考えられる原発腫瘍はどれですか。CK7陰性、CK20陽性、TTF-1陰性、Napsin A陰性、CDX-2陽性

- 1. 肺腺癌
- 2. 肺扁平上皮癌
- ③ 3. 大腸管状腺癌 肺癌 CK7+, CK20-, TTF1+, CDX2-
大腸癌 CK7-, CK20+, TTF1-, CDX2+
- 4. 浸潤性腺癌
- 5. 浸潤性乳管癌 肺原発腸型腺癌 CK7+/-, CK20+, TTF1+/-, CDX2+ (case by case)

18. 中皮腫の診断に有用な免疫組織化学的陽性マーカーとして誤っているものはどれですか。

- 1. Calretinin
- 2. CK5/6
- 3. D2-40
- ④ 4. TTF-1
- 5. WT1

5. 感染症について誤っているものはどれですか。

- A. ムーコル症で見られる菌体は菌糸が太く、隔壁はない。
- ② B. サイトメガロウイルス感染細胞は核のみに封入体を伴う。
- ③ C. ウェステルマン肺吸虫卵は突起を伴うことが特徴である。
- D. *Pneumocystis jirovecii*の同定には気管支洗浄液が望ましい。
- E. *Aspergillus niger*では背景にシュウ酸結晶を認める。

13. 肺抗酸菌感染症でみられる一般的な細胞所見として誤っているものはどれですか。

- 1. 壊死
- 2. 類上皮細胞
- 3. 多核巨細胞
- ④ 4. アステロイド小体
- 5. 扁平上皮化生細胞

2. *Pneumocystis jirovecii*に対して有用な染色法はどれですか。

- A. Gram染色
- ② B. Giemsa染色
- ③ C. Grocott染色
- D. HE染色
- E. Papanicolaou染色

2023年度の呼吸器領域

52. 反応性中皮細胞の特徴について正しい記述はどれですか。
1. 細胞質辺縁は明瞭である。
 2. 孤立散在性から小集塊で出現する。
 3. 多核細胞が多く出現する。
 4. 細胞質は泡球状である。
 5. Alcian blue 染色で細胞質が滴状に陽性となる。
18. 前縦隔腫瘍に対し穿刺吸引細胞診を施行したところ、多数の成熟リンパ球に混じて好酸性細胞質、過分葉不整形核、明瞭な核小体を有する大型細胞が散見された。最も考えられる疾患はどれですか。
1. A型胸腺腫
 2. B型胸腺腫
 3. ホジキンリンパ腫
 4. 胸腺癌
 5. 縦隔内甲状腺腫

文字面で解くのはかなり厳しい。
いい問題ではない。

61. 多列線毛円柱上皮が存在する部位として正しいものはどれですか。
- A. 声帯
 - B. 気管
 - C. 副鼻腔
 - D. 鼻前庭
 - E. 口蓋扁桃
62. 気管支について正しい記述はどれですか。
- A. 気管支腺は漿液腺である。
 - B. 上皮層は多列線毛円柱上皮からなる。
 - C. 軟骨が含まれる。
 - D. 杯細胞は認められない。
 - E. 粘膜固有層には好中球が多くみられる。
63. 肺癌検診における喀痰細胞診の判定区分について正しい記述はどれですか。
- A. A判定では、異型細胞を認めない。
 - B. C判定では、軽度異型扁平上皮細胞をわずかに認める。
 - C. D判定では、上皮内癌が含まれる。
 - D. E判定では、直ちに気管支鏡検査を行う。
 - E. 全標本上の細胞異型度は最も広範囲に分布する部分によって判定する。

2023年度の呼吸器領域

64. 擦過検体における扁平上皮癌の細胞所見について正しい記述はどれですか。
- A. 角化型では、核縁が粗剛である。
 - B. 角化型では、核小体が明瞭である。
 - C. 角化型では、細胞質は淡明である。
 - D. 非角化型では、孤立散在性に出現する。
 - E. 類基底細胞型では、小細胞癌との鑑別が難しい。
65. 腎細胞癌の肺転移巣の細胞所見として正しい記述はどれですか。
- A. 血性背景を示す。
 - B. 細胞質は乏しい。
 - C. 核小体は目立たない。
 - D. 細胞質は濃染性である。
 - E. 核クロマチンは淡く細顆粒状である。
66. 次のうち誤っている組み合わせはどれですか。
- | | | |
|-----------------|---------|-----------------|
| A. サイトメガロウイルス肺炎 | フクロウの目 | |
| B. ニューモシスチス肺炎 | 菜葉体 | |
| C. クリプトコッカス症 | 荚膜 | |
| D. アスペルギルス症 | ワカメ様菌糸 | ← ムコールのこと。しゃもじ。 |
| E. ムーコル症 | 隔壁のある菌糸 | ← アスペルギルスのこと |

肺の非角化型扁平上皮癌は低分化と置き換えて考えてよい。
子宮頸部とは診断基準が違う。

2023年度の呼吸器領域

67. 異型扁平上皮細胞の判定基準について誤っている記述はどれですか。
- A. 軽度異型では、孤立性に出現する頻度が高い。
 - B. 中等度異型では、クロマチンの増量した核が一部にみられる。
 - C. 中等度異型では、多形細胞が主体となる。
 - D. 高度異型の多くは密な集塊で出現する。
 - E. 高度異型の細胞質は Papanicolaou 染色でオレンジ G 好染が強い。
68. 肺扁平上皮癌に特徴的な構造所見として誤っているものはどれですか。
- A. 層状配列
 - B. 不規則重積
 - C. 細胞相互圧排
 - D. 細胞集塊辺縁の扁平化
 - E. 細胞集塊内の流れ様配列
69. 肺腺癌について誤っている記述はどれですか。
- A. 腸型腺癌と大腸癌の肺転移の鑑別は容易である。
 - B. 胎児型では、細胞質に粘液を含有する。
 - C. 鑑別診断として硬化性肺胞上皮腫は重要である。
 - D. 微小乳頭状増殖が優位な場合は予後不良である。
 - E. 浸潤性粘液性腺癌の細胞像は杯細胞の集塊と類似している。

← 腺癌
← 小細胞癌

2023年度の呼吸器領域

70. 肺小細胞癌と大細胞神経内分泌癌の鑑別に有用な細胞所見で誤っているものはどれですか。
- A. 壊死性背景
 - B. 核小体の個数
 - C. 細胞の大きさ
 - D. ロゼット配列
 - E. クロマチンパターン
71. 間質性肺炎患者に対して気管支肺泡洗浄を施行して回収した、Papanicolaou 染色では、主に肺胞上皮に取り囲まれたライトグリーン好染性の球状あるいは棒状物質が出現していた。出現していた物質として正しいものはどれですか。
1. シュウ酸カルシウム結晶
 2. Collagen globule
 3. Curschmann 螺旋体
 4. Charcot-Leyden 結晶
 5. Schaumann 小体
72. アスベスト小体の特徴として正しい記述はどれですか。
1. 鉤状の形態がみられる。
 2. 同心円状構造がみられる。
 3. Papanicolaou 染色では、青色に染まる。
 4. アスベスト繊維に銅が付着したものである。
 5. 好酸球の細胞質内顆粒が再結晶化して発生する。

核小体の個数？（有無？）によりかなり悩ましい

1. A, B
2. A, E
3. B, C
4. C, D
5. D, E

2023年度の呼吸器領域

73. 肺腺癌において上皮成長因子受容体遺伝子 (EGFR) 変異陽性と強く関連する因子として正しいものはどれですか。
1. 男性
 2. 東洋人
 3. 喫煙者
 4. 飲酒歴
 5. 家族歴
74. 細胞診により、組織型推定が可能な腫瘍で正しいものはどれですか。
1. 多形癌
 2. 大細胞癌
 3. 粘表皮癌
 4. 上皮内腺癌
 5. 腺扁平上皮癌
75. 肺腺癌の免疫組織化学的所見について誤っている記述はどれですか。
1. TTF-1 が陽性である。
 2. GATA3 が陽性である。
 3. 浸潤性粘液性腺癌では、SP-A の陽性率が低下する。
 4. コロイド腺癌では、CDX2 がしばしば陽性である。
 5. 低悪性度胎児型腺癌では、Chromogranin A が陽性である。

残りは腫瘍全体での比率が重要であり切除しないと決められない

2023年度の呼吸器領域

76. 修復細胞について誤っている記述はどれですか。
1. 放射線治療後に生じる。
 2. 病巣掠過では、核小体が目立つ。
 3. 病巣掠過では、極性の乱れを認める。 極性の乱れは悪性を示すキーワード
 4. 病巣掠過では、薄い細胞質を有する。
 5. 病巣掠過では、平面的細胞集団で出現する。
77. 縦隔腫瘍について誤っている記述はどれですか。
1. 胎児性癌は CD30 陽性である。
 2. 胸腺癌には未熟な T 細胞が混在する。 胸腺腫のこと
 3. セミノーマでは、腫瘍細胞がグリコゲンを含む。
 4. 縦隔成熟奇形腫はしばしば睪組織を含む。
 5. 胸腺癌で最も頻度が高いのは扁平上皮癌である。
78. クラブ細胞で正しい記述はどれですか。2つ選んでください。
1. 核は基底側に偏在する。
 2. 細気管支に存在する。 不適切問題？ 解答決められず。
 3. 繊毛を有する上皮細胞である。
 4. 細胞質内に分泌顆粒を認める。
 5. 炎症性サイトカインの産生を抑制する。

2023年度の呼吸器領域

79. 空気感染経路で感染が拡大する病原体として正しいものはどれですか。2つ選んでください。
1. 結核菌
 2. 麻疹ウイルス 空気感染は結核、麻疹、水痘
 3. SARS-CoV-2
 4. RS ウイルス
 5. インフルエンザウイルス
80. 肺癌について正しい記述はどれですか。2つ選んでください。
1. 小細胞癌は喫煙との関連が低い。
 2. 受動喫煙により肺癌の発症リスクは高まる。
 3. 日本人の癌の死亡率（2021年人口動態統計）は大腸癌に次いで多い。 →肺癌が1位
 4. 日本人の部位別癌罹患率（2019年人口動態統計）は胃に次いで肺が多い。 →1大腸癌2肺癌3胃癌
 5. 肺癌の5年生存率（1993年～2011年診断例）は肝臓癌と比較して不良である。 肺癌34.9% vs. 肝臓35.8%

第133回細胞検査士養成講習会

細胞病理学総論

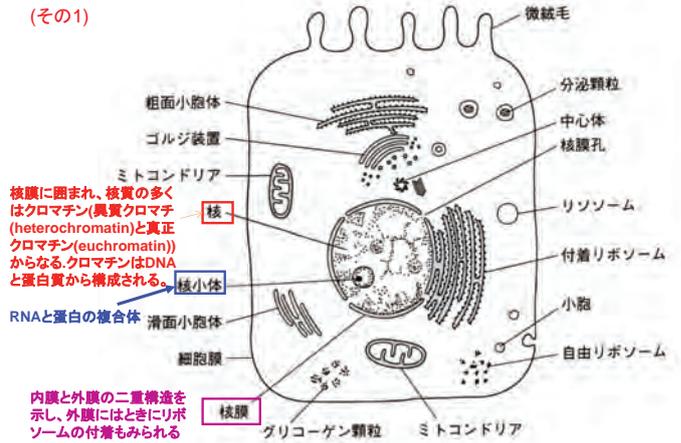
公立福生病院 病理診断科 江口正信

講習内容:

- ①細胞の超微構造(細胞小器官)と機能
- ②細胞診に必要な細胞、組織形態のまとめ
- ③組織発生について
- ④細胞周期について
- ⑤細胞診における判定法の基本
- ⑥悪性腫瘍の病理総論および各論
- ⑦免疫染色の選択

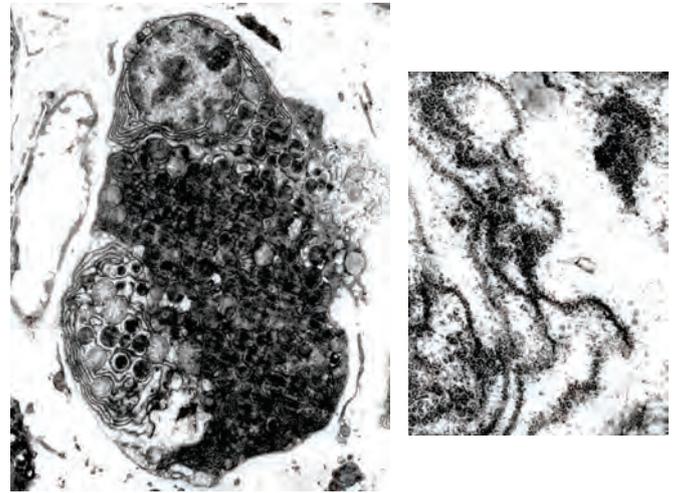
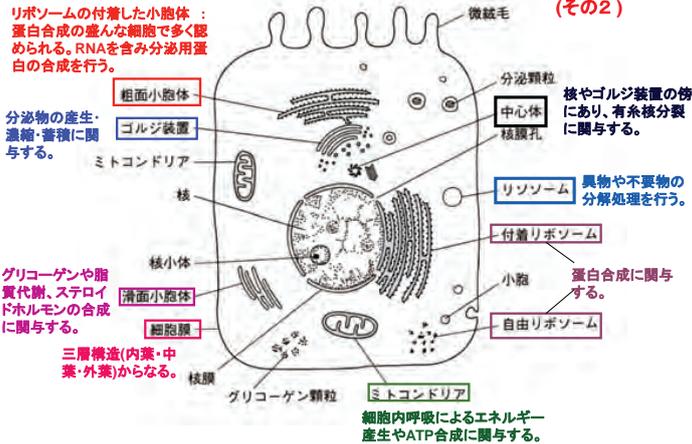
①細胞の超微構造(細胞小器官)と機能

(その1)



細胞の超微構造(細胞小器官)と機能

(その2)



細胞の超微構造(細胞小器官)と機能のまとめ

1) 核と核膜:

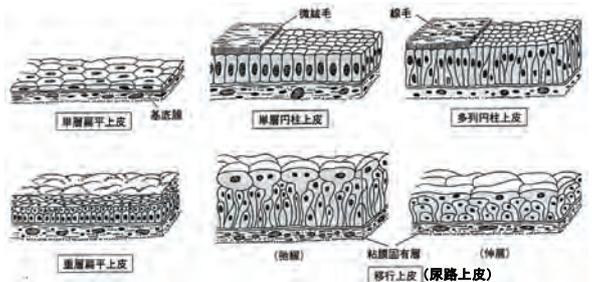
- ①核膜: 内膜と外膜の二重構造を示し、外膜にはときにリボソームの付着もみられる。
- ②核質: 核膜に囲まれ、核質の多くはクロマチン(異質クロマチン(heterochromatin)と真正(真性)クロマチン(euchromatin))からなる。クロマチンはDNAと蛋白質から構成される。
- ③核小体: RNAと蛋白質の複合体。通常は核内に1個存在する。

2) 細胞質:

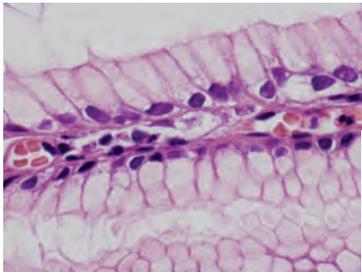
- ①細胞膜: 内葉・中葉・外葉の三層構造からなる。
- ②ミトコンドリア: 細胞内呼吸によるエネルギー産生やATP合成に関与する。
- ③リボソーム: RNAと蛋白質からなるリボ核蛋白質であり、自由(遊離)リボソームと小胞体に付着したリボソーム(付着リボソーム・膜結合型リボソーム)があり、蛋白合成に関与する。
- ④粗面小胞体: リボソームの付着した小胞体: 蛋白合成の盛んな細胞で多く認められる。RNAを含み分泌蛋白の合成を行う。
- ⑤滑面小胞体: グリコーゲンや脂質代謝、ステロイドホルモンの合成に関与する。
- ⑥ゴルジ装置: 分泌物の産生・濃縮・蓄積に関与する。
- ⑦リソソーム: 加水分解酵素を含む一次リソソームと、細胞内の老廃物などと融合した二次リソソームがあり、異物や不要物の分解処理を行う。
- ⑧中心体: 核やゴルジ装置の傍にあり、有糸核分裂に関与する。

②細胞診に必要な細胞、組織形態のまとめ

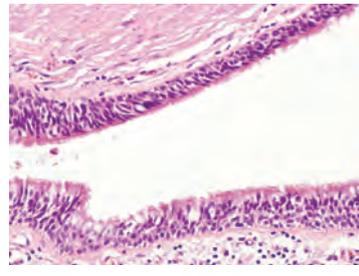
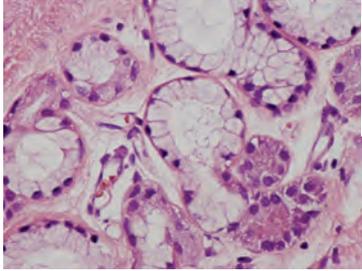
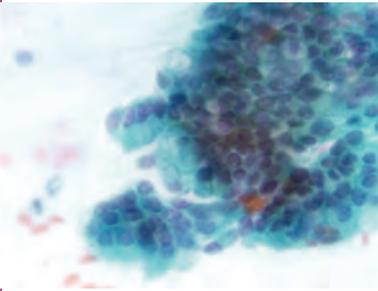
上皮細胞の種類と形態



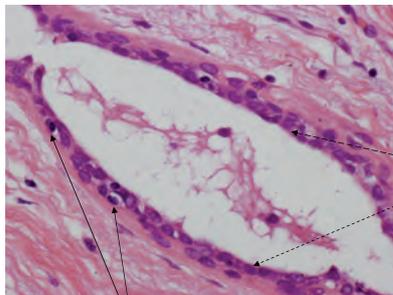
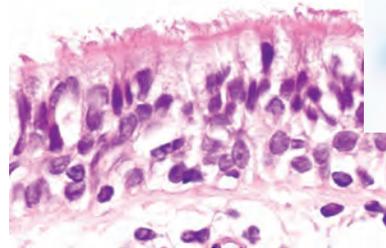
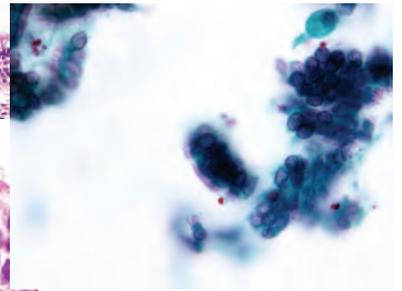
- 円柱上皮(立方上皮): 腺上皮・導管上皮(乳管・腺管・胆管 etc)・気管・鼻腔など。
*絨毛円柱上皮(気管・気管支・鼻腔・卵管・精管 etc)
- (重層)扁平上皮: 皮膚(表皮)・口腔・食道・膈・子宮腔部・肛門・尿道の一部など。
- 移行上皮(----- 尿路上皮): 腎盂・尿管・膀胱・尿道の一部などの尿路上皮を代表とするが、その他、鼻腔・咽頭・喉頭粘膜の一部の粘膜にもみられる。



円柱上皮



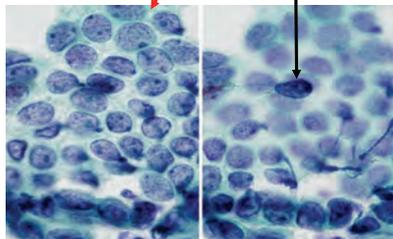
線毛円柱上皮



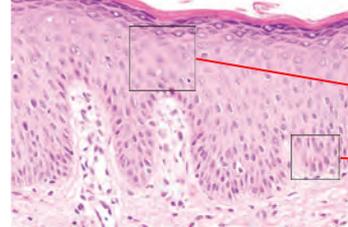
乳管上皮

乳管上皮と筋上皮細胞

筋上皮細胞

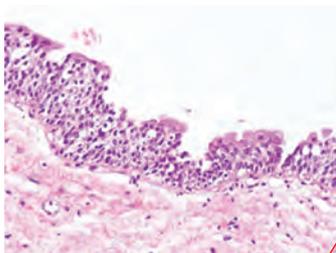
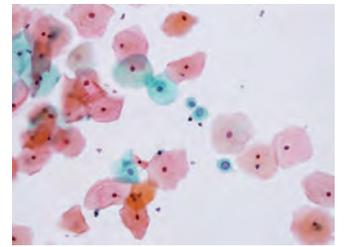
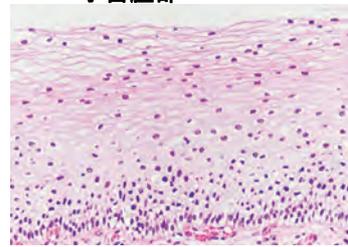


重層扁平上皮



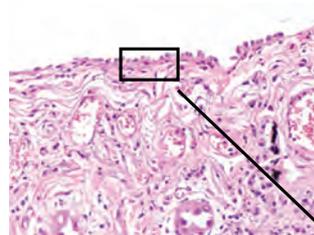
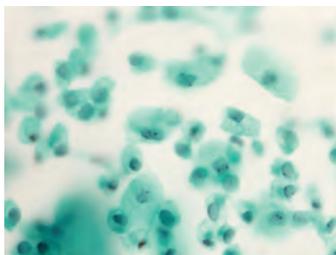
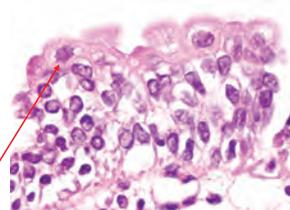
皮膚(表皮)

子宮腔部



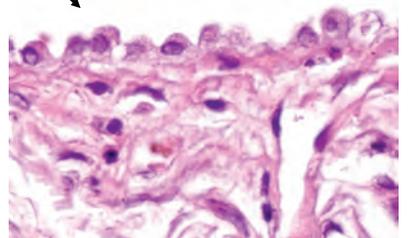
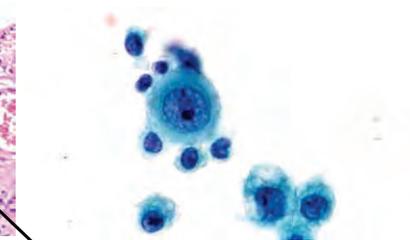
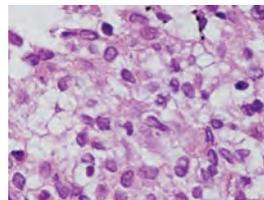
尿路上皮(移行上皮)

傘細胞(umbrella cell)(被蓋細胞)



中皮細胞

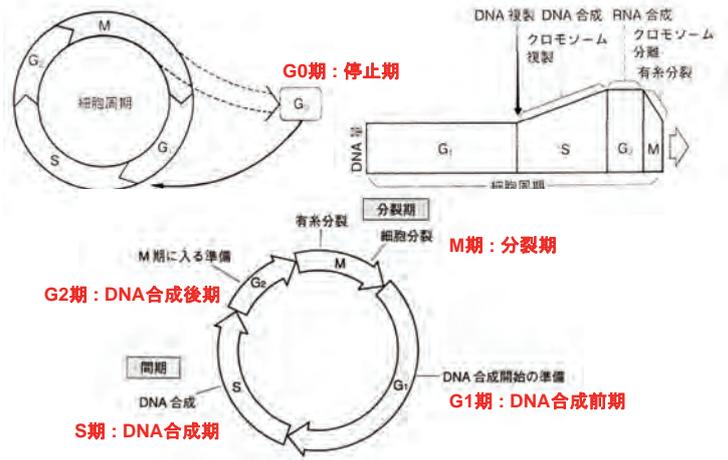
* 反応性中皮



組織発生

- 外胚葉 ----- 表皮やその付属器、外耳道、**神経系**、下垂体(後葉)、松果体、副腎髓質、感覚上皮、口腔、肛門
- 中胚葉 ----- **骨**、**軟骨**、**筋**、**結合組織**、**循環器系**(心筋細胞、血管、血液細胞)、**泌尿器系**(腎臓、尿管、膀胱)、**生殖器**(卵巣、卵管、子宮、膣)、副腎皮質、漿膜
- 内胚葉 ----- **消化器**(食道、胃、腸、肝臓、膵臓)、**呼吸器**(喉頭、気管、気管支、肺胞)、甲状腺、膀胱・尿道の一部

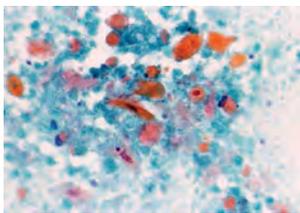
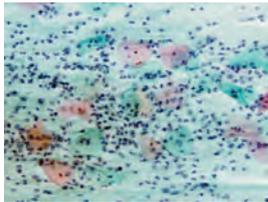
④細胞周期



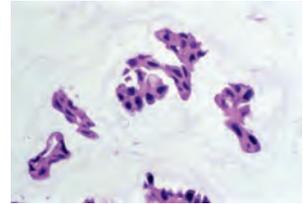
⑤細胞診スクリーニングの基本的事項

{背景の所見}

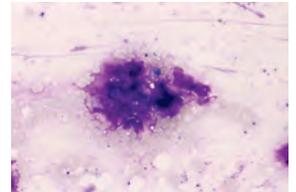
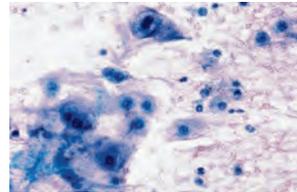
1. 血性、出血性背景
2. 炎症性背景
3. 壊死性背景



4. 粘液性背景



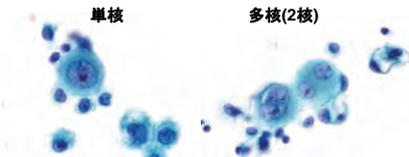
5. 基質形成: 粘液腫様・軟骨様基質



Giemsa染色

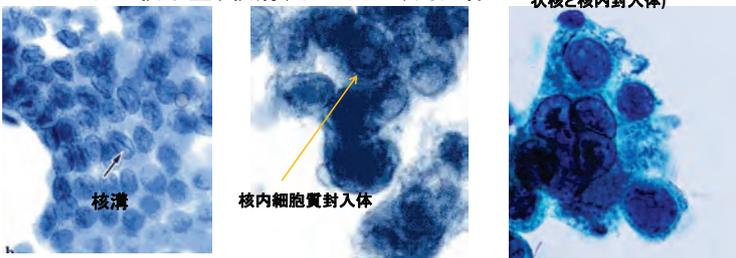
{核の見方}

1. 核の数: 単核、多核

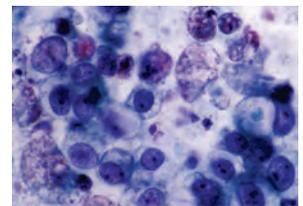


2. 大きさ: 核腫大

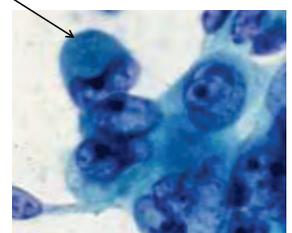
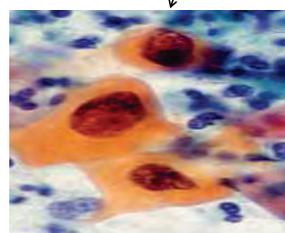
3. 形: 核不整、核溝、切れ込み、封入体



4. 大小不同

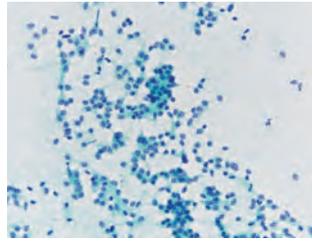
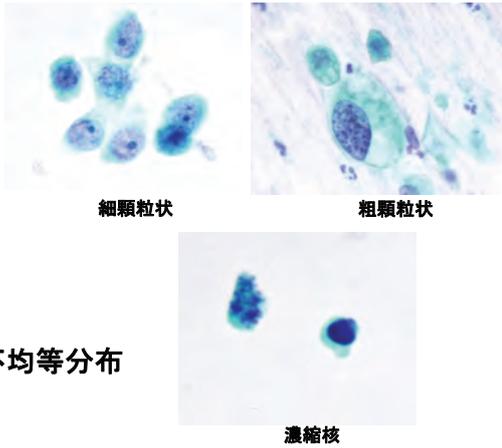


5. 位置: 中心核、偏在核

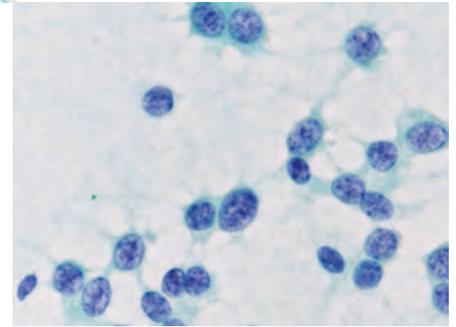


核クロマチンパターン

- ①微細顆粒状
- ②細顆粒状
- ③粗顆粒状
- ④濃縮状
- ⑤均等分布と不均等分布

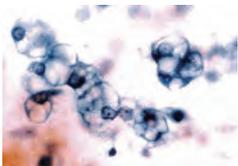
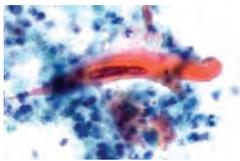
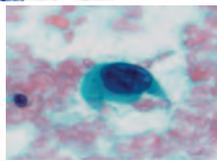
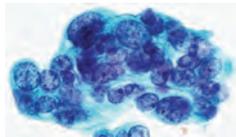


神経内分泌腫瘍(NET):
ごま塩状(salt and pepper)クロマチン

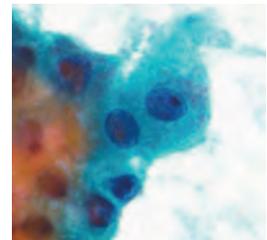
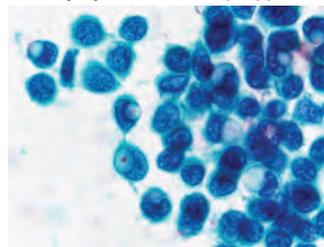


細胞質の所見

- ①ライトグリーン淡染性: 腺癌細胞
- ②ライトグリーン好性: (非角化型)扁平上皮癌細胞
- ③オレンジG好性: (角化型)扁平上皮癌細胞
- ④泡沫状
- ⑤空胞状

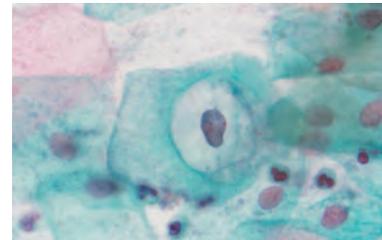


乳腺小葉癌(細胞質内小腺腔:
intracytoplasmic lumina(ICL))



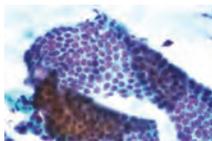
顆粒状細胞質(oncocyte:オンコサイト)

コイロサイト



細胞配列

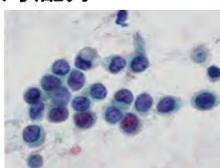
- ①シート状集塊
- ②重積性集塊
- ③乳頭状集塊
- ④索状配列
- ⑤木目込み状配列



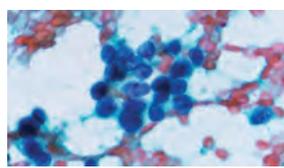
シート状集塊



重積性集塊



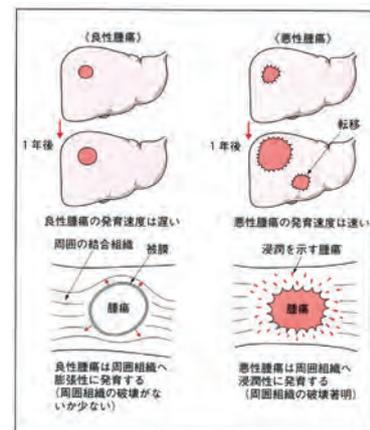
索状配列



木目込み状配列

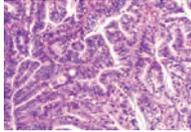
⑥悪性腫瘍の病理総論

● 良性腫瘍と悪性腫瘍の一般的な性状の違い



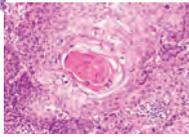
上皮性悪性腫瘍

●腺癌(adenocarcinoma)



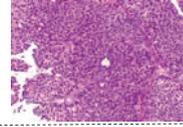
●扁平上皮癌

(squamous cell carcinoma)

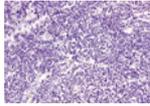


●尿路上皮癌

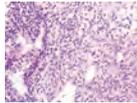
(urothelial carcinoma)



○神経内分泌癌
neuroendocrine carcinoma(NEC)



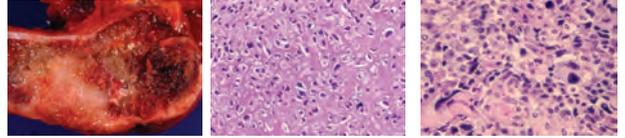
○癌肉腫
carcinosarcoma



非上皮性悪性腫瘍

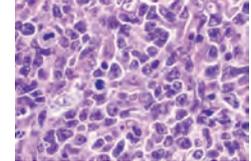
●間葉系腫瘍(結合組織に由来する腫瘍;骨軟部腫瘍)

線維肉腫・脂肪肉腫・横紋筋肉腫・平滑筋肉腫・骨肉腫・軟骨肉腫、etc



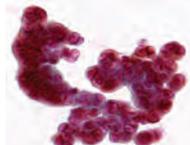
●血液・造血細胞性腫瘍

白血病・悪性リンパ腫、etc



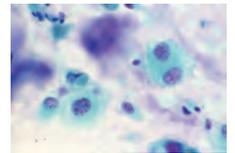
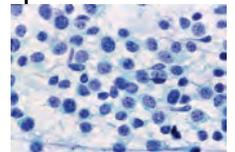
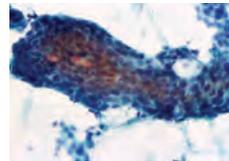
良性(異型)細胞と悪性細胞の一般的特徴の比較

	良性(異型)細胞	悪性細胞
● N/C比	小~中等度	大(上昇)
● 核クロマチン	均一、均等分布 増量なし	不均一、不均等分布 増量あり
● 核の大小不同	なし~軽度	あり(~顕著)
*その他の所見		
● 配列	規則的	不規則、ほつれ
● 背景	きれい(~炎症性)	汚い(~壊死性)

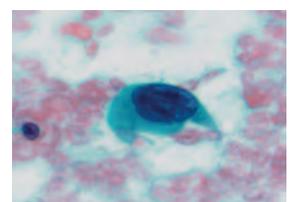
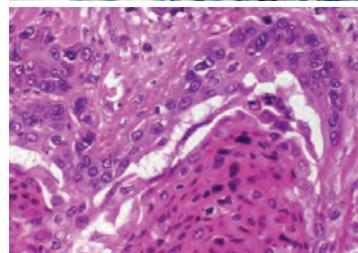
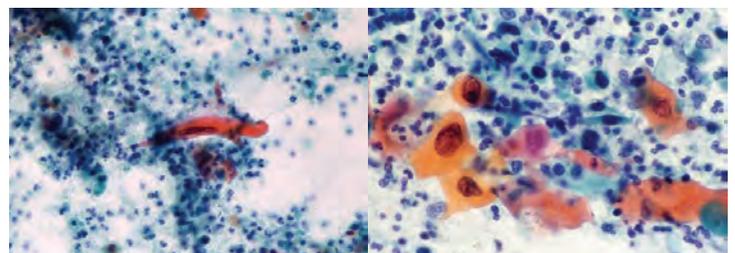
上皮性腫瘍と非上皮性腫瘍の一般的特徴の比較

	上皮性腫瘍	非上皮性腫瘍
細胞の結合性	あり (低分化型で減弱~なし)	なし
基質産生	(-)/(+) (時に粘液(+))	(+)/(+)



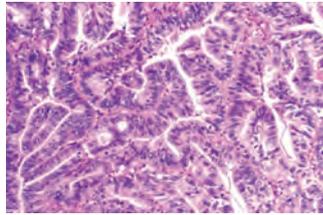
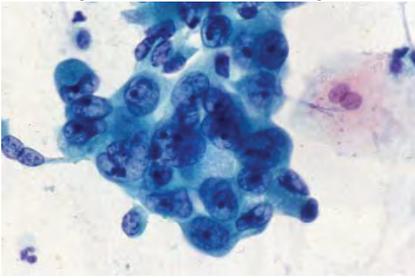
粘液腫様・軟骨様
基質: 軟骨肉腫

腺癌 vs 扁平上皮癌



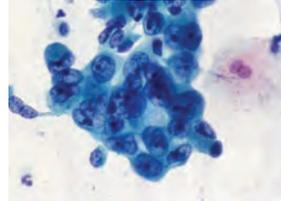
扁平上皮癌(squamous cell carcinoma)

腺癌(adenocarcinoma)



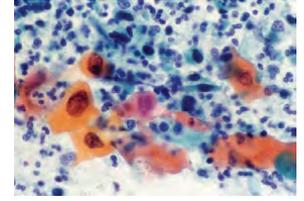
腺癌 VS 扁平上皮癌(特徴のまとめ)

腺癌



- 核クロマチン：細顆粒状、核小体明瞭
- 細胞質：ライトグリーン淡染
- 腺腔状配列

扁平上皮癌



- 核クロマチン：粗顆粒状
- 細胞質：ライトグリーン好性
オレンジG 好性
- 平面的配列

家族性(遺伝性)腫瘍

①リンチ症候群(Lynch syndrome)：ミスマッチ修復遺伝子の不活化型変異、マイクロサテライト不安定性(MSI)を示す。大腸癌、子宮内膜癌の発生。

②家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis(FAP))：APCの不活化型変異。大腸癌の発生(その他胃底腺ポリーポシス、胃癌、十二指腸腺腫(癌)など)

③遺伝性乳癌(遺伝性乳癌・卵巣癌症候群)：BRCA1 / BRCA2遺伝子変異。乳癌および卵巣癌の発生。

④Li-Fraumeni症候群(肉腫・乳癌・白血病・副腎症候群)：腫瘍抑制遺伝子であるTP53(tumor protein p53)の異常。乳癌、軟部肉腫、骨肉腫、脳腫瘍、白血病、副腎皮質癌などの発生。

⑤多発内分泌腫瘍症(multiple endocrine tumor syndrome(MEN))：MEN1型(Werner症候群) - 副甲状腺腫瘍、膵ランゲルハンス島NET(神経内分泌腫瘍)、下垂体腫瘍、胸腺・気管支・肺・消化管NET、副腎皮質腫瘍。MEN2型 - 甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、副甲状腺腫瘍・過形成

*その他遺伝子異常と腫瘍の発生：

Rb --- 網膜芽細胞腫 WT1 --- ウイルムス腫瘍 NF-1 --- 神経線維腫症、神経芽腫、悪性黒色腫 NF-2 --- 神経鞘腫、髄膜腫 VHL --- 腎癌、フォン・ヒッペル・リンドウ病

腫瘍随伴症候群(paraneoplastic syndrome)

①SIADH(ADH(抗利尿ホルモン)過剰分泌症候群)：肺小細胞癌、中皮腫

②高カルシウム血症：骨髄腫、リンパ腫、乳癌、腎癌

③異所性ACTH産生症候群：肺小細胞癌、カルチノイド、胸腺腫、甲状腺髄様癌

④低血糖：中皮腫、肉腫

⑤重症筋無力症：胸腺腫

⑦主な腫瘍における免疫染色の選択

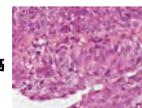
- 上皮性腫瘍:cytokeratin(+) AE1/AE3 -----CK7/CK20の陽性パターン
 - * 扁平上皮癌:p40,CK5/6 * 肺腺癌:Napsin A,TTF-1(甲状腺癌)
- 非上皮性腫瘍:vimentin(+) * 平滑筋系:α-SMA,desmin,h-caldesmon、* 神経系:S-100蛋白、* 横紋筋系:desmin,myogenin * 滑膜肉腫:vimentin(+)/EMA(+)
- リンパ球系: B細胞性 ---- CD20(+)/ CD79a(+)
濾胞リンパ腫: CD10(+),bcl-2(+)
マントル細胞リンパ腫: CD5(+),cyclin D1(+)
T細胞性 ---- CD3(+)* 未分化大細胞リンパ腫: CD30(+), ALK(+)
* NK細胞 ---- CD56(+)
ホジキンリンパ腫: CD30(+),CD15(+)
- 神経内分泌腫瘍: chromogranin A, synaptophysin, CD56, INSM1
- GIST(gastrointestinal stromal tumor): c-kit, CD34, DOG1
- 中皮腫: calretinin,D2-40,CK5/6,WT-1

CK7/CK20の免疫染色の応用

CK7+ / CK20+

卵巣癌(粘液性)、膀胱癌、胆道系癌、尿路上皮癌

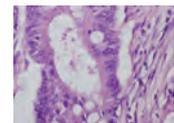
尿路上皮癌



CK7- / CK20+

大腸癌

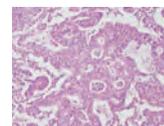
大腸癌



CK7+ / CK20-

消化管以外の腺癌(肺、乳腺、子宮内膜、etc)

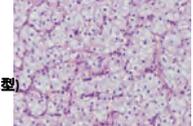
肺腺癌



CK7- / CK20-

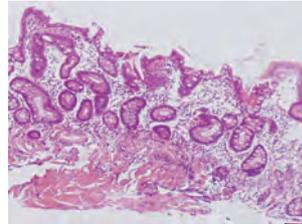
肝細胞癌、前立腺癌、腎癌、扁平上皮癌

腎癌(淡明細胞型)



⑧その他の病理総論的事項

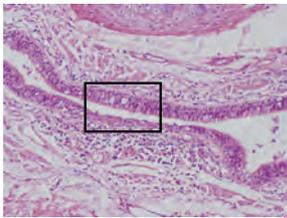
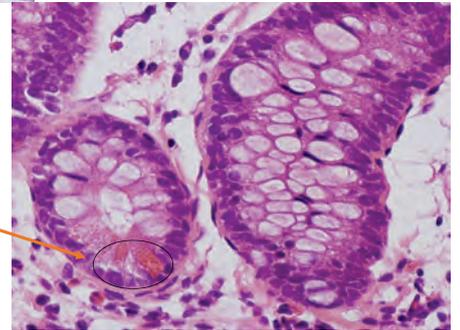
- 化生
- アポトーシス



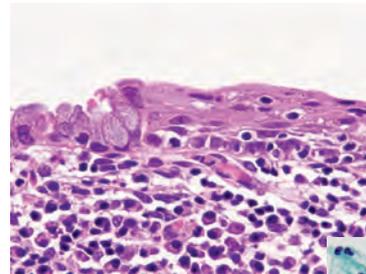
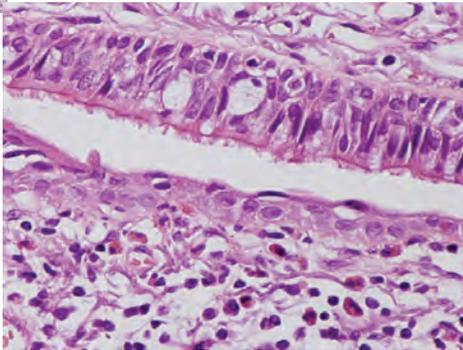
化生細胞 :

慢性萎縮性胃炎における腸上皮化生

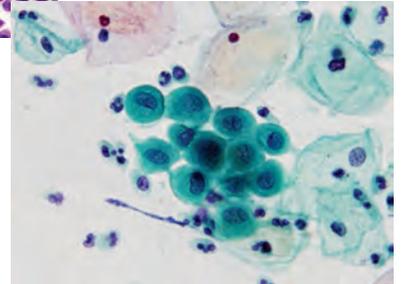
パネート細胞



扁平上皮化生(気管支粘膜)



子宮頸部扁平上皮化生



乳管上皮 : アポクリン化生

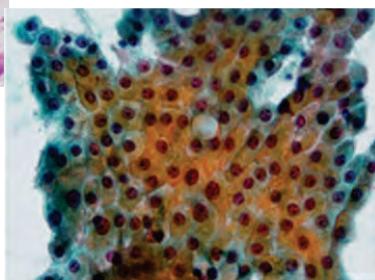
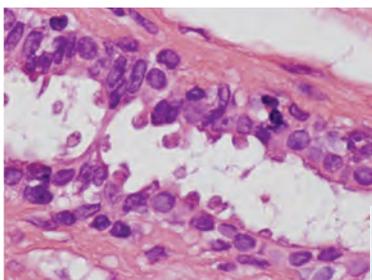


表 1-1 凝固壊死とアポトーシスの特徴のまとめ

	凝固壊死	アポトーシス
刺激	低酸素, 有害物質	生理的, あるいは病的
組織像	細胞腫脹 凝固壊死 小器官の破綻	単一細胞 クロマチンの凝集 アポトーシス小体
DNA 破壊	無秩序, 広範	ヌクレオソーム相互の間
機序	ATP 消失 膜損傷 フリーラジカルによる損傷	遺伝子活性化 エンドヌクレアーゼ プロテアーゼ
組織反応	炎症	炎症はない アポトーシス小体の貪食

細胞診の標本作製と 検査室の管理

第133回細胞検査士養成講習会

つくば臨床検査教育・研究センター

小松京子

細胞診の検体処理 と染色

検体採取

- 検体処理は、採取後ただちに行う
- 抗凝固剤 体腔液でフィブリン析出を防ぐために用いることがある
 - EDTA: 形態学的検査・血算等に使用
 - ヘパリン: 電解質、染色体分析、リンパ球培養等に使用
 - 3. 8%クエン酸ナトリウム: 凝固検査に使用される
- 胆汁(酵素が含まれているため)は脳脊髄液や尿(タンパク成分が少ない)は特に、採取後ただちに処理する必要がある。
タンパク成分が含まれている滲出液は冷蔵庫で保存しても、判定可能であることが多い。

体腔液の処理

- 細胞診材料では約 360~1500G で行われていることが多い。この遠心力を得るには、遠心器の回転半径が 15cm の場合、約 1500~3000rpmに相当する回転数が必要となる。3000rpmで、3~5 分間程度の遠心分離を行い、細胞の回収に努める。
- 脳脊髄液は細胞が壊れやすいため 800rpm~1000 rpmで3~5分とする。
- バフィーコートが不明瞭な場合には、溶血させることで赤血球層に混じた有核細胞を効率的に収集することができる。溶血剤には、0.9%塩化アンモニウム溶液、1.2%蓚酸アンモニウム溶液などを用いる。迅速検査時には、細胞変性はやや強くなるが溶血速度の速い 1.2%蓚酸アンモニウム(溶血時間:3~5 分程度)を、通常検査では溶血にやや時間がかかるが細胞変性の少ない 0.9%塩化アンモニウム(溶血 時間:5~10 分程度)を用いる。



塗抹方法

引きガラス法: 毛細管から滴下した沈渣を引きガラスの一边に付け、スライドガラスの右端から左端3mm程度手前で止めるように延ばす。塗抹標本を厚くしたいときには引きガラスの角度を高くし、引く速度を早くする。この方法で行うと、引き終わりに細胞が集まり、スクリーニングしやすいが、手技に若干の熟練を要する。引き終わりを止めずに血液の抹標本作成と同様の手技による操作は、引き終わりが乾燥しやすいことと、細胞が壊れやすいので、注意を要する。

すり合わせ法: 毛細管から滴下した沈渣をスライドガラスの真ん中やや右よりに滴下し、もう一枚のスライドガラスで挟み、静かに左右に引く。すり合わせ法は粘調度の高い検体に有用であり、手技に熟練を必要としないことが利点である。

すり合わせ法

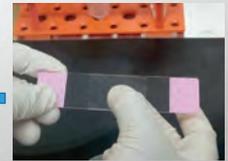
(喀痰での例)

擦り合わせ法は、喀痰や粘調度の高い検体・などに行くと有効である。体腔液でも活用できる。



性状の異なる数か所から、サンプリングする。

小豆~大豆大の検体をスライドガラスへ載せ、引き伸ばす。



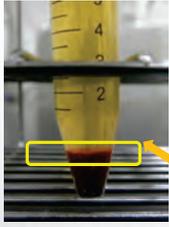
直ちに固定

前後または左右に引き伸ばす。

2枚のスライドガラスで喀痰を挟むように伸展し

引きガラス法 (体腔液での例)

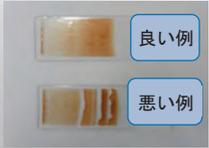
遠心：
2000～
3000rpm,
3～5分



パuffyコート（白色層）
の部分塗抹する。



一端に適量を落とし、引きガラスで塗抹する。



良い例

悪い例

固定液には一気に入れないと、標本に段ができ、剥離の原因になる。

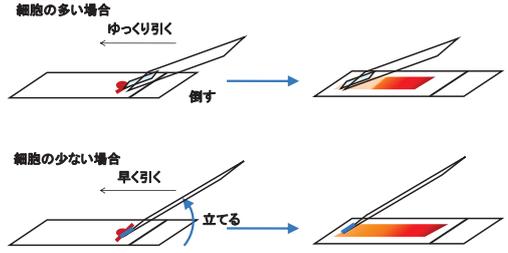


塗抹後はすばやく、一気に固定液に入れる



引ききらずに止めると引き終わりの細胞が壊れず、見やすい標本ができる。

引きガラス法



引きガラス法の特徴

塗抹標本を厚くしたいときには引きガラスの角度を高くし、引く速度を早くする。この方法で行うと、引き終わりに細胞が集まり、スクリーニングしやすいが、手技に若干の熟練を要する。引き終わりを止めずに血液の抹標本作成と同様の手技による操作は、引き終わりが乾燥しやすいことと、細胞が壊れやすいので、注意を要する。

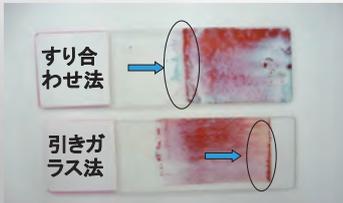
すり合わせ法(沈渣・喀痰・粘液性の強い検体など)



沈渣を適量スライドガラスに載せる

軽く押さえてから、左右に均等の力でゆっくり引く

直ちに固定する



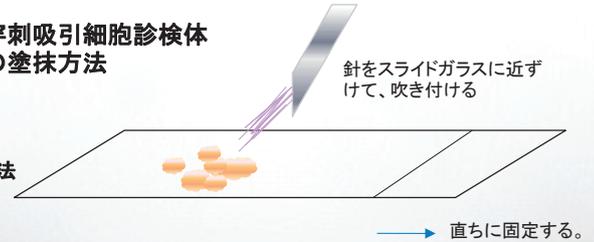
すり合わせ法

引きガラス法

すり合わせ法は、特に固定液に入れた際の上側(スライドのフロスト側)に、引きガラス法は引き終わりに腫瘍細胞が出現しやすい。

穿刺吸引細胞診検体の塗抹方法

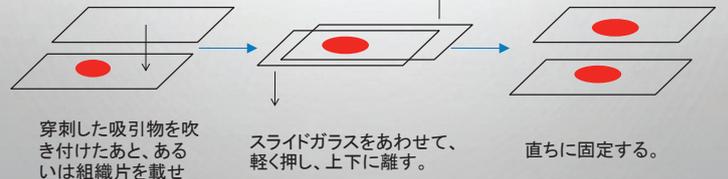
吹きつけ法



針をスライドガラスに近づけて、吹き付ける

直ちに固定する。

圧座標本 細胞がもりあがり、組織小片(脳腫瘍など)の場合



穿刺した吸引物を吹き付けたあと、あるいは組織片を載せ

スライドガラスをあわせて、軽く押し、上下に離す。

直ちに固定する。

細胞量が少ない・検体量が少ない場合

オートスマによる標本作製法



セル、チャンバー、スライドガラスなどを準備



器具をセットし、検体を入れる



800～1500rpm3分以内で遠心する



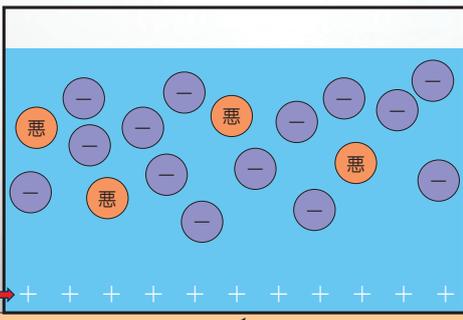
出来上がった標本

BDシュアパス標本細胞塗抹の原理

○：正常細胞

●：異型細胞

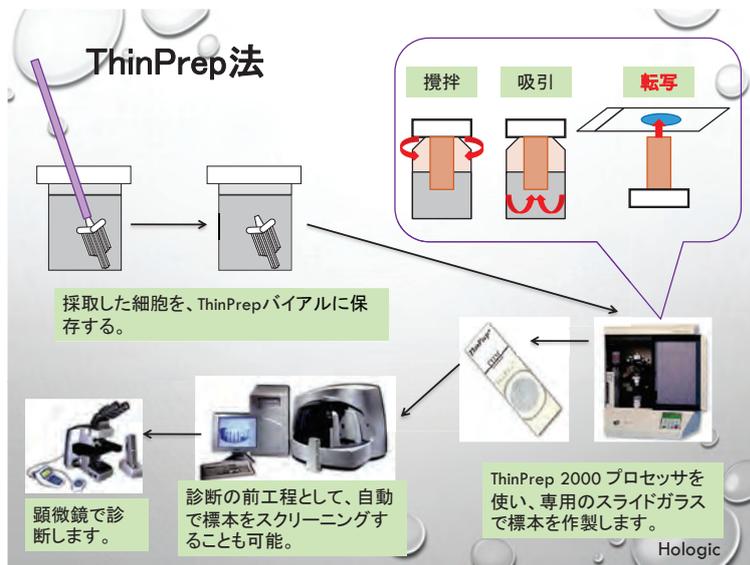
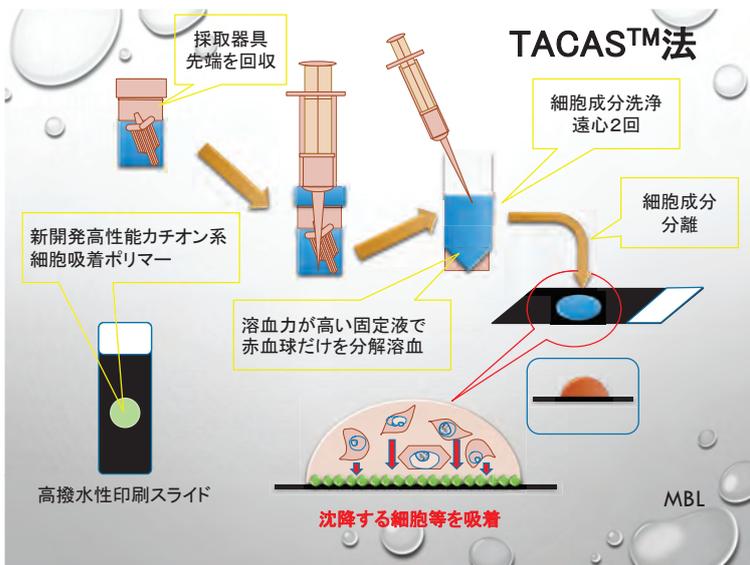
細胞塗抹は、スライドガラス表面をプラスに荷電処理した専用のコーティングスライドを用いる。



セトリングチャンパー
密度勾配法により必要な細胞を集める

プレコートスライドガラス

ガラス表面のプラス荷電の数だけマイナス荷電の細胞が吸着されるため、重積が少ない



液状検体の保存・活用

セルブロック法

凝固物がある場合には、ホルマリンまたはアルコールやカルノア液等で固定する。

沈査をコロジオンバッグで固めて作製する方法・アルギン酸ナトリウムやフィブリノーゲン・クロロホルムを使用した重層法などもある。

LBC保存液等にて沈査を保存すると、細胞は収縮ぎみとなるが、形態学的観察は3~7日可能であり、DNAやRNAの抽出は半年間は可能である。

染色済み標本の活用

脱色して細胞を削りとり、セルブロックや遺伝子の抽出を行う。

細胞転写法は標本枚数が少ないときに免疫染色などを染める際には有用である。

細胞転写法

1. パパニコロウ標本をキシレンに入れ、カバーガラスを外す。
2. 表面がキシレンに濡れた状態で、非水溶性封入剤を0.5~1ml塗抹面に塗布する。



3. 37~50℃にて一晩封入剤を硬化させ、ピンセット等で剥がすと、封入剤とともに細胞が剥がれてくる。



4. 必要な枚数に切り分けることも、マーキングしておき、目的細胞の抽出の場合には、50℃の温浴で進展しながら、別のスライドガラスに載せる。剥離防止剤でコートされたスライドガラスを用いると剥がれにくい。



転写により、3枚に分割された標本

5. 乾燥させ、キシレンにて封入剤を溶かし、再封入あるいは脱色して免疫染色などを行う。

細胞診検体の固定・染色

湿固定: 95%エタノール(パパニコロウ染・PAS反応・グロコット染色・免疫染色)

乾燥固定: 乾燥は速やかに行い、メタノールで固定

ギムザ染色・PAS反応などに用いられる。

メイ・ギムザ染色では最初のメイグリユンワルド液がメタノール溶液であるため固定は同時に行われる。

コーティング固定: 郵送などの際有用である。

固定液成分としてイソプロピルアルコールとポリエチレングリコールが用いられている。染色を行う前に95%アルコールで再固定し、ポリエチレングリコールを除去すると良い。

パパニコロウ染色とギムザ染色の特徴

	パパニコロウ染色	ギムザ染色
固定	95%エタノール湿固定	乾燥させ、メタノール固定
細胞の大きさ	ギムザ染色より小型	乾燥により大きく見える
クロマチン	クロマチン網が見やすい	乾燥固定のため分布が均一
核小体	赤染し目立つことがある	大型でもパパニコロウ染色ほど目立たない
細胞質の顆粒	観察しにくい	観察しやすい
角化細胞の検索	染め分けられる	染め分けられない
細胞の保持	剥がれやすい	よい
血液系細胞の観察	観察しにくい	観察しやすい

ギムザ染色

- **メイ・グリュンワルド・ギムザ染色**とは、**ロマノフスキー染色**の一つで、**メイ・グリュンワルド染色**と**ギムザ染色**の二重染色である。**血液細胞**の染色に広く用いられる。
- 概要
- **メイ・グリュンワルド・ギムザ染色** (**英**)MAY-GRÜNWARD-GIEMSA STAIN)とは、**ロマノフスキー染色**(**アズール色素**と**エオシン**を使用する**染色法**)の一つで、**メイ・グリュンワルド染色**と**ギムザ染色**の二重染色である。
- **メイ・グリュンワルド染色**は、細胞質顆粒がよく染まるが、ロマノフスキー効果を持たず、核の描出に劣る。
- **ギムザ染色**は、核の染色は良好であるが、細胞質顆粒の描出がやや弱い。
- **メイ・グリュンワルド・ギムザ染色**は、上記の二つの染色法を二重に行うことにより、それぞれの短所を補い合い、核・細胞質顆粒がともに美しく染色され、細胞質の色調も良好である。また、**ギムザ染色**単独だと**好塩基球**の顆粒が脱落しやすいが、本法ではよく染色される。
- **メイ・グリュンワルド・ギムザ染色**は、**ライト・ギムザ染色**とならび、ロマノフスキー染色のなかで、最も頻用される染色法の一つである。日本国内では**血液細胞の塗抹検査**には本法を採用している施設が多い¹⁾。

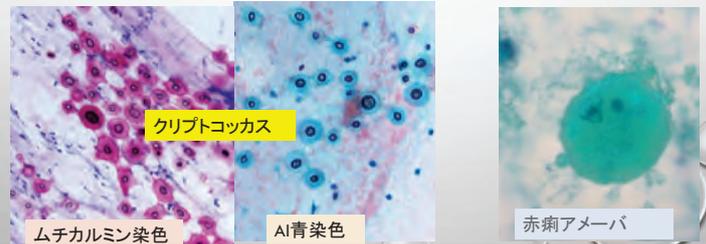
メイ・グリュンワルド・ギムザ染色(メイ・ギムザ染色、パッペンハイム染色)

- **メイ・グリュンワルド染色** (**英**)MAY-GRÜNWARD-GIEMSA STAIN)は、エオジン化メチレンブルーを**メタノー**に溶解して、**固定液**と**染色液**を兼用させる方法である。(1899年に発表された**ジェンナー染色**とほぼ同じ方法である。)本法は、**好中球**の**好中性顆粒**など**細胞質顆粒**をよく染める。また、**固定**と同時に**染色**するので、**好塩基球**の特異顆粒が失われにくいという特徴がある。しかし、欠点として、**アズール色素**を含まない処方であるため、ロマノフスキー効果を持たず、核の描出に劣るので、単独ではあまり使われず、**ギムザ染色**と**併用**される。
- **ライト・ギムザ染色** (**英**)WRIGHT-GIEMSA STAIN)は、**ライト染色**に**ギムザ染色**を重ねて、双方の欠点を補ったものである。**メイ・グリュンワルド・ギムザ染色**に類似しているが、**細胞質顆粒**がより強く染まる傾向がある。

細菌・その他感染症関連の染色

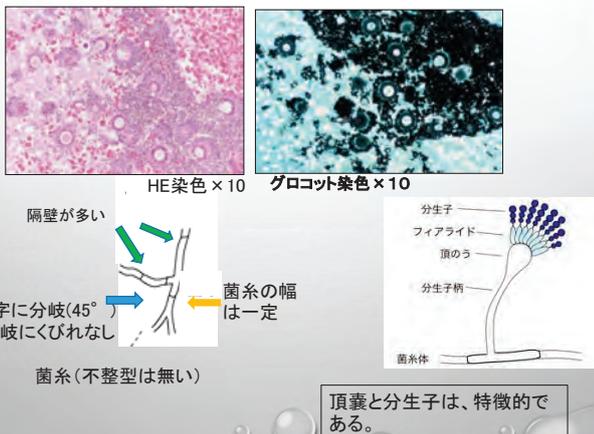
デーデルライン桿菌		グラム陽性桿菌・嫌気性
ガードネレラ	Clue cell	グラム陰性小桿菌
レプトトリックス		グラム陰性長桿菌
レジオネラ	ヒメネス染色にて赤色	グラム陰性桿菌
ノカルジア		グラム陽性桿菌
淋菌		グラム陰性球菌
ヘリコバクターピロリ菌	らせん 型の	グラム陰性 微好気性細菌
		ギムザ染色・ワルチンスターリ染色が有用
ムコイド型緑膿菌 (バイオフィルム感染症)		グラム陰性桿菌
パルトネラ・ヘンセラ (ネコひっかき病)		グラム陰性細菌

※ 胆汁や尿では、しばしばフィラメント化(糸状化)・スフェロプラスト化(球形化)した**グラム陰性桿菌**を認める。これは、広域ペニシリンあるいはセフェム系抗生剤の投与により形を変えた変性腸内細菌の姿である。抗生物質による菌体壁ペニシリン結合蛋白の機能障害による。Grocott 染色は陰性であり、真菌との鑑別ができる。

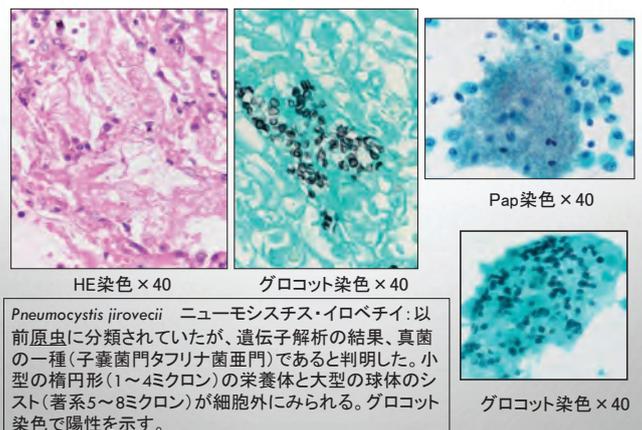


組織標本(HE染色)や細胞診標本(Pap染色)では厚い莢膜のため淡い染色性であるが、PAS反応やムチカルミン染色・アルシアン青染色・PAS反応が陽性を示す

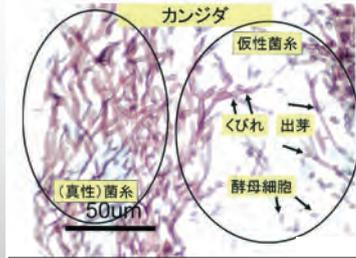
アスペルギルス症



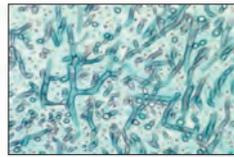
Pneumocystis jirovecii



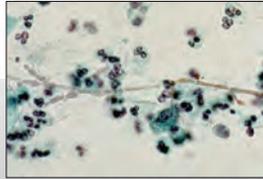
カンジダ症



カンジダ (*Candida*) は、酵母の形の菌類の属名である。*C. albicans* は、時にヒトのカンジダ症を引き起こす病原体として知られている。環境条件によって、酵母型、仮性菌糸型、菌糸型のすべての形態をとることが知られている。



グロコット染色 × 40



Pap染色 × 40

その他の特殊染色:アミロイド

- コンゴ赤染色 アミロイドが赤く染まる
- DFS染色 アミロイドが赤く染まる
- チオフラビンT 蛍光顕微鏡にて白色蛍光
- メチル紫染色 アミロイドは桃色〜赤、ほかは青色
- ヨウ素反応 アミロイドは濃赤褐色

AA 血清アミロイド A 続発性/反応性 AA アミロイドーシス
 AL 免疫グロブリン L 鎖 原発性あるいは骨髄腫合併 AL アミロイドーシス
 AH 免疫グロブリン H 鎖 原発性あるいは骨髄腫合併 AH アミロイドーシス

アミロイド

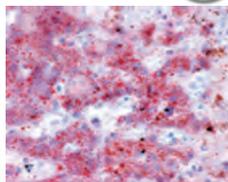
- コンゴ赤に染まり、緑色の偏光を示す
- 電顕にて8~15nmの枝分かれのない繊維維である。

過マンガン酸カリとシュウ酸にて処理
 アミロイドAA コンゴ赤の染色性が消失
 アミロイドAL コンゴ赤の染色性を保持

分類	グリコーゲン	酸性粘液多糖類			酸性粘液		中性粘液
		ヒアルロン酸	コンドロイチン硫酸	ヘパリン	シアロムチン	スルホムチン	
PAS	赤紫				赤紫	赤紫	赤紫
アルシアン青 PH1.0			青	青		青	
PH2.5		青	青	青	青	青	
コロイド鉄		青	青	青	青	青	
トルイジン青		赤紫 ※メタクロマジ	赤紫	赤紫		赤紫	
ムチカルミン					赤	赤	赤
ベストのカルミン	赤						

類			グリコーゲン	局在
ホモ多糖類				肝
ヘテロ多糖類	プロテオグリカン	酸性粘液 (ムコ多糖類)	ヒアルロン酸	結合組織 中皮細胞
		中性粘液 (ムコ多糖類)	コンドロイチン硫酸	軟骨基質
		酸性粘液	ヘパリン	肥満細胞
	グリコプロテイン	中性粘液	キチン	人体に存在せず
			シアロムチン	小腸、機関誌などの胚細胞
			スルホムチン	大腸、気管支などの胚細胞
	中性粘液		胃粘膜、幽門腺、十二指腸線	

その他の特殊染色:脂肪



		ズダンⅢ			オイル赤	ナイル青
		グリセリド コレステリンとそのエステル	赤 黄赤	赤橙 赤橙		
単純脂質	グリセリド コレステリンとそのエステル	赤 黄赤	赤橙 赤橙	赤 淡赤		
複合脂質	リン脂質	淡赤	赤	淡青		
	糖脂質	淡赤	赤	淡青		
誘導脂質	脂肪酸	黄赤	赤橙	青		

化学物質等



労働衛生3管理

1. 作業環境管理
2. 作業管理(暴露・許容濃度)BEI 暴露指標
3. 健康管理

労働衛生関連の法令・規則

労働安全衛生法
作業環境測定法

- 粉じん障害防止規則(粉じん則)
- 特定化学物質障害予防規則(特化則)
- 石綿障害予防規則(石綿則)
- 鉛中毒予防規則(鉛則)
- 四アルキル鉛中毒予防規則(四アルキル則)
- 有機溶剤中毒予防規則(有機則)

化学物質の管理

作業環境測定を行う場所:

- 粉じんを発散させる場所
- 放射線業務を行う場所
- 特定化学物質:第一類あるいは第二類物質を取り扱う場所
- 鉛を取り扱う場所
- 有機用剤で第一種・第二種を取り扱う場所
- 石綿を取り扱う場所

管理濃度

有害物質に関する作業環境の状態を評価するために作業環境測定基準に従って単位作業場所について実施した測定結果から、作業環境管理の良否を判断する際の、管理区分を決定するための指標であり、日本産業衛生学会が勧告している許容濃度などを参考にして定められているものである。

作業環境の必要知識

対象:特定化学物質障害予防規則(特化則)
有機溶剤中毒防止則(有機則)

- ・健康診断:6か月以内ごとに1回
健康診断記録の保存:特化則 5年間保存
有機則 5年間保存
(キシレン作業従事者は尿中メチル馬尿酸の測定を行う)
- ・作業主任者の選任
- ・局所排気装置:1か月以内ごとの点検と、
1年以内ごとの装置の定期自主点検(3年間保管)

局所排気装置・プッシュ・プル型換気装置

・設置・移転または主要構造部分を変更しようとする際には、安衛法88条により、工事計画開始日の30日前までに労働基準監督署長に届け出なければならない。(工事終了後、制御風速などの確認のための訪問がある。)

- ・1か月を越えない期間ごとに点検・1年以内ごとに自主検査を行う。
- ・排気口は屋外に設けられていること。
- ・厚生労働大臣が定める性能を有するものであること。

局所排気装置の性能要件

- ・制御風速 発散し、拡散しようとする有害物質を補足する吸い込み気流の最低風速である。有機溶剤用 囲い式フード: 0.4 m/s(プッシュ・プルは半分)
- ・抑制濃度:フードの外側における有害物質の濃度がいわゆる抑制濃度を超えないことを定めている物質がある。おもに特別化学物質・鉛・石綿である。(ホルムアルデヒド:0.1cm³)

作業主任者の業務

- ・ 掲示 ①作業主任者名・試験名・人体へ及ぼす作用・
注意事項・応急処置法など。
②区分表示:有機溶剤:第一種有機用剤;赤
第二種;黄・第三種;青
特化物:飲食禁止の表示
- ③保護具の点検
- ④作業方法の決定と労働者の指揮・教育
- ⑤一か月を越えない期間ごとに
- ⑥局所排気装置等の換気装置を点検すること。
(1年以内に1回定期自主点検を行い3年の保管)

有機則第二条関連

作業時間一時間に消費する有機溶剤等の量(屋内)、あるいは一日の消費量(タンク内など)が許容消費量を超えない場合には、所轄労働基準監督署長の適用除外認定を受けることができる。

許容消費量を以下に示す

第一種有機溶剤等	$W = (1 \div 15) \times A$
第二種有機溶剤等	$W = (2 \div 15) \times A$
第三種有機溶剤等	$W = (3 \div 2) \times A$

この表において、WおよびAは、それぞれ次の数値を表すものとする。
W 有機溶剤等の許容消費量【単位 グラム】
A 作業場の気積(床面から四メートルを超える高さにある空間を除く。単位は立法メートル。)ただし、気積が百五十立法メートルを超える場合は、百五十立法メートルとする。

女性労働基準規則による管理物質

屋内作業場において生殖機能などに有害な化学物質の作業環境測定の結果が第3管理区分であるときには、第3管理区分でなくなるまでの間、母性保護の観点から、全ての女性労働者の就業を禁止する規則

・26の化学物質(特化物14、鉛および有機溶剤11)

特化物:①塩素化ビフェニル(PCB)②アクリルアミド③エチルベンゼン④エチレンイミン⑤エチレンオキシド⑥カドミウム化合物⑦クロム酸塩⑧五酸化バナジウム⑨水銀およびその無機化合物(硫化水銀を除く)⑩塩化ニッケル⑪砒素化合物(アルシンと砒化ガリウムを除く)⑫ペータ・プロピオラクトン⑬ペンタクロルフェノール(PCP)およびその化合物⑭マンガン⑮鉛およびその化合物
有機溶剤:⑯エチレングリコールモノエチルエーテル(セロソルブ)⑰エチレングリコールモノエチルエーテル(セルソルブアセテート)⑱エチレングリコールモノメチルエーテル(メチルセロソルブ)⑲キシレン⑳N、N-ジメチルホルムアミド㉑ステレン㉒テトラクロルエタン(パークロルエチレン)㉓トリクロルエチレン㉔トルエン㉕二硫化炭素㉖メタノール

労働安全衛生法第28条第3項の規定に基づき、厚生労働大臣が定める化学物質による健康障害防止指針(いわゆる「がん原性指針」)

28物質(重量1%を超えて含有するものを含む)

この中には有機溶剤中毒予防規則の対象物質が8物質含まれている。

⑧クロロホルム ⑩四塩化炭素 ⑪1,4-ジオキサン
⑫ジクロロエタン(二硫化エチレン)⑬ジクロロメタン
⑰N,Nジメチルホルムアミド⑱テトラクロルエチレン(パークロルエチレン)⑲1,1,1-トリクロルエタン

指針に定める措置の内容

1. 対象物質への暴露を低減させるための措置
2. 作業環境測定
3. 労働衛生教育
4. 労働者の把握
5. 危険有害物質等の表示および譲渡提供時の文書交付(SDS)

個人サンプリング法

- 令和2年1月、作業環境測定法施行規則および関係告示の改正があり、作業環境測定の手法に「個人サンプリング法」という新しいデザイン・サンプリングの手法が追加されました。
- 個人サンプリング法は、従来手法(従来法)では試料採取機器(サンブラー)を定点に置いて空気中の有害物を採取していたのに対し、サンブラーを有害物取扱作業に従事する作業者の身体に装着して空気中の有害物を採取し分析します。すなわち定点でなく移動しながらのサンプリングになります。
- 個人サンプリング法を採用するか否かは事業者の任意の選択によることとされています。個人サンプリング法は一部の先行導入物質・作業について、令和3年4月1日から導入されました。将来は全作業に拡大することとされています。

C測定、D測定

- 個人サンプリング法による測定は、従来法のA測定に相当する作業場の空気中の平均的な有害物の分布状態を把握するC測定と、従来法のB測定に相当する高濃度ばく露を把握するD測定から成っています。これらの測定で行うサンプリングの方法は以下のとおりです。なお、サンブラーのセッティングが違っただけで、作業者に装着するサンブラーの種類は従来法と同様に対象物質に応じて作業環境測定基準で指定されたものです。
- 【C測定】 有害物を取り扱う作業を行う複数の作業者の身体にサンブラーを装着して原則全作業時間を通してサンプリング
- 【D測定】 発散源への近接作業等、高濃度のばく露が想定される作業を行う作業者の身体にサンブラーを装着して15分間サンプリング

表示

・ 毒物

医薬用外毒物

・ 劇物

医薬用外劇物

・ 危険物

白背景に黒文字で容量を記載

○有機用剤を次のように色分け及び色分け以外の方法によりみやすい場所に記載

第一種有機用剤等 赤

第二種有機用剤等 黄

第三種有機用剤等 青

危険物

引火性液体:液体であって(第三・第四石油類および動植物油にあっては、1気圧において温度20℃で液状であるもの。)引火の危険性を判断するための政令で定める試験において引火性を示す

第一石油類 アセトン、ガソリン(引火店が21℃未満) 200L

アルコール類 メタノール、エタノール、イソプロパノール

第二石油類 キシレン、灯油、軽油(1気圧において引火店が21度以上70℃未満)

第三石油類 アニリン、重油、クレオソート(1気圧において引火店が70℃以上200℃未満)

第四石油類 ギヤー油など(1気圧において引火店が200℃以上250℃未満)

動植物油類 オリーブ油

危険物および毒物・劇物

標準作製の際に使用する代表的な危険物および毒物・劇物

◆危険物

➢第1類

硝酸ナトリウム、硝酸銀、過マンガン酸カリウム、重クロム酸カリウム、過ヨウ素酸など

➢第4類

イソペンタン、アセトン、ベンゼン、トルエン、ピリジン、メチルアルコールエチルアルコール、プロピルアルコール、酢酸、キシレン、アニリン、グリセリン、エチレングリコールなど

➢第6類:過塩素酸、過酸化水素、硝酸など

◆劇物

クロム酸カリウム、チオセミカルバジド、アニリン、アンモニア、水酸化カリウム、シュウ酸、ニクロム酸カリウムなど

◆毒物

アジ化ナトリウム、塩化水銀(Ⅱ)など

危険物貯蔵に関して

- 少量危険物貯蔵(市町村条例による届け出が必要)

↑ 指定数量の1/5以上(倍数の和が0.2以上)で指定数量未満

- 消防法第10条による指定数量以上(許可が必要)

→取扱い者は、危険物取扱者有資格者でなければならない

Aの貯蔵取扱量	Bの貯蔵取扱量	72L 例	36L	
+				
Aの指定数量	Bの指定数量	400	1000	=0.2以上

指定数量未満の危険物貯蔵・取扱い 火気を使用しないこと 1トン缶=18L

PRTR届出の要件

前年度、①～③の要件すべてに該当する事業者は届出が必要

- 事業者単位
- ① 対象業種：24業種
 - 政令で指定している24業種に該当
(金属鉱業、原油・天然ガス鉱業、製造業、電気業、ガス業、熱供給業、下水道業、倉庫業、石油卸売業、燃料小売業、自動車整備業、一般廃棄物処理業、医療業…)
 - ② 事業者規模：常用雇用者数21人以上
- 事業所単位
- ③ 年間取扱量：1トン以上の事業所
(特定第一種指定化学物質は0.5トン以上) 又は
特別要件施設：特別要件施設を設置している事業所
(下水道終末処理施設、一般廃棄物処理施設、産業廃棄物処理施設、ダイオキシン類対策特別措置法により規定される特定施設、鉱山保安法により規定される建設物等施設)

※化管法の適用を受けない製品：対象物質の含有率が1質量%未満の製品(特定第一種指定化学物質は0.1質量%未満の製品)、固形物、密閉された状態で使用される製品、一般消費者用の製品、再生資源

品質管理とは

顧客や社会の要求する品質を十分に把握し、

これに適合する品質の製品を経済的に作り出して市場に出し、顧客や社会の満足を得るために、企業方有働の全部門が品質の改善と維持を効率的に行う体系。

1. 外部精度管理による品質保証
 - ① ISO15189、ISO9001(品質)、CAPなど
 - ② 技師会や民間団体によるサーベイ参加など
2. 内部精度管理による品質保証
コントロールを流す・施設間比較などを行う

日本のSDS

化学物質等安全データシート(英: Material Safety Data Sheet、略称 MSDS)と呼ばれていたが、2012年に国連 GHS 化学品の分類および表示に関する世界調和システムで規定されているSDSに統一した。JIS Z 7250が改訂され、JIS Z 7253:2012で標準化されている。

日本では、毒物および劇物取締法で指定されている毒物や劇物、労働安全衛生法で指定された通知対象物、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法、化管法とも呼ばれる)の指定化学物質を指定の割合以上含有する製品を事業者間で譲渡・提供するときに、SDSの提供が義務化されている。

GHSとは

- GHS: 化学品の分類および表示に関する世界調和システム
- 「化学品の分類および表示に関する世界調和システム」(THE GLOBALLY HARMONIZED SYSTEM OF CLASSIFICATION AND LABELLING OF CHEMICALS: GHS)は2003年7月に国連勧告として採択されたもの。
- GHSは化学品の危険有害性を世界的に統一された一定の基準に従って分類し、絵表示等を用いて分かりやすく表示し、その結果をラベルやSDS(SAFETY DATA SHEET: 安全データシート)に反映させ、災害防止及び人の健康や環境の保護に役立てようとするものである。



平成24年:

有機則・特化則・鉛則に規程する有害物質の発散防止・抑制装置(局排等)について、他の装置により作業環境が第一管理区分に維持できる場合には、所轄労働基準監督署長の許可を得て、局排等を設けないことができる。一方、特定化学物質障害予防規則には作業環境測定の実用を除外する条文はありませんので、少量といえども使用していれば測定が必要。

※使用量が少量で許容消費量を越えないときは、所轄労働基準監督署長の適用除外認定を受けることができる。(除外認定を受けていなければ作業環境測定対象となる)

有機溶剤第2種

アセトン・イソプロピルアルコール・キシレン・メタノールなどであろうと考えられる。

有機則第二条関連

作業時間一時間に消費する有機溶剤等の量(屋内)、あるいは一日の消費量(タンク内など)が許容消費量を超えない場合には、所轄労働基準監督署長の適用除外認定を受けることができる。

第2種有機溶剤であれば、 $W=2/5 \times A$ 。Wは有機溶剤の量(グラム)Aは作業場の気積(最大150m³)。仮に、5m、5m、4mの部屋(高さは4以上は入れない)。でトルエンを使用していると、時間あたり40g以下の使用量(蒸発量)なら適用除外となる。

許容消費量を以下に示す

- 第一種有機溶剤等 $W=(1 \div 15) \times A$
- 第二種有機溶剤等 $W=(2 \div 15) \times A$
- 第三種有機溶剤等 $W=(3 \div 2) \times A$

この表において、WおよびAは、それぞれ次の数値を表すものとする。
W 有機溶剤等の許容消費量【単位 グラム】

A 作業場の気積(床面から四メートルを超える高さにある空間を除く。単位は立法メートル。)ただし、気積が百五十立法メートルを超える場合は、百五十立法メートルとする。

労働安全衛生法が改正されます
平成26年7月1日から平成28年6月までの間に順次施行

1 化学物質についてリスクアセスメントの実施が義務となります

一定の危険性・有害性が認められている化学物質^{※1}による危険性又は有害性の程度(リスクアセスメント)の実施^{※2}が事業者の義務となります。

事業者には、リスクアセスメントの結果に基づき、労働安全衛生法の規定を遵守する義務^{※3}があるほか、労働者の危害又は健康障害を防止するために必要な措置を講じることが努力義務^{※4}となります。

上記の化学物質を製造し、又は取り扱う全ての事業者が対象です。

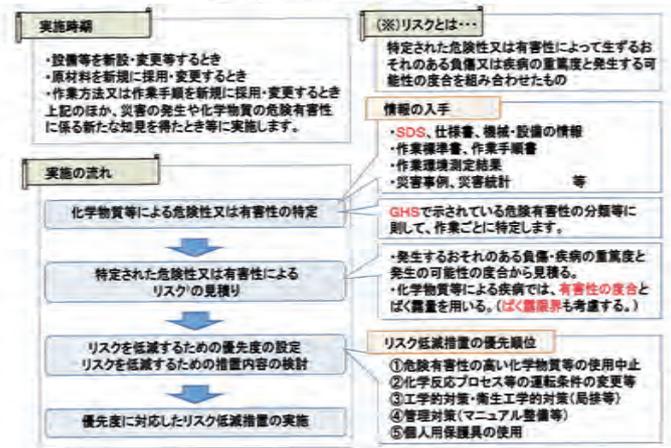
化学物質のリスクアセスメントは、実施支援ツール“化学物質リスク簡易評価法”(コントロール・バンディング)をご活用下さい。

労働安全衛生法の改正
平成26年から28年までの間に順次施行

化学物質についてリスクアセスメントの実施が義務となる:
平成28年6月まで:SDSの交付義務対象物質である640物質

化学物質のリスクアセスメントは、実施支援ツール“化学物質リスク簡易評価法”(コントロール・バンディング)をご活用下さい。

リスクアセスメントの概要



事業継続計画

(Business Continuity Plan: BCP)とは

BCPは災害による影響度を認識し発生時の事業継続を確実にするため、必要な対策を策定したものである。なお、その策定・運用・訓練・継続的改善の手法を事業継続マネジメント(BCM: BUSINESS CONTINUITY MANAGEMENT)と呼び、リスクマネジメントの一種である。

精度管理

外部精度管理

- 外部団体の提供する精度管理事業に参加する。
- 日臨技・地域技師会
 - ISO15189検査室認定
 - CAP認定
 - 細胞学会
 - 日本病理外部精度保証機構
 - 病理技術研究会
 - などのサーベイ

内部精度管理

- 検査室での業務が正常に行われ、正常に標本作製が完了していることを管理する。
- コントロール標本の確認
 - 日常的な標本の点検
 - 細胞診: 10%陰性チェック
 - 組織診などとの対比
 - CPC・内部でのプラインド
 - OJT

細胞診の精度管理

1日の業務量・個々の細胞検査士業務内容の記録(見落とし率など)・組織診断との対比・報告書のチェックなど

日本臨床細胞学会による施設認定の細胞診精度管理ガイドライン:

- ・一日8時間労働として、一日平均90枚としている
(細胞診鏡検の業務量指針:ただし塗抹範囲がプレパラートの半分の以下の場合には1/2として計算する。)
- ・検体取り違い等過誤が発生した場合は記録を残し、5年以上保管する。
- ・10%以上の陰性症例のダブルチェック

機器管理・温度湿度管理・試薬管理・処理や染色などの手技の管理



クリーンベンチ

ろ過された空気がキャビネットの背面あるいは上部から作業面を通過し、作業者に向かって流れる。HEPA (ULPA) フィルタを1種類搭載し、作業庫内を清浄にする装置



ドラフトチャンバー

ドラフトチャンバーは化学実験を行う際に使用する薬品等(酸、アルカリ、有機溶媒)を安全に取扱うための安全装置。安全キャビネットやクリーンベンチに搭載されているHEPA (ULPA) フィルタは無く、代わりにスクラバー(湿式、乾式)を搭載し、排気ファンの設置とダクト接続が必要となる。労働安全衛生法(有機溶剤中毒予防規則、特定化学物質等障害予防規則)にて設置が義務付けられる「局所排気装置」に該当。



安全キャビネット

汚染された空気を外に出さないことが役割であり、中の気圧は外よりも低く設定されています。HEPA (ULPA) フィルタを2種類搭載

化学物質管理に関する法令改訂

2023年

衛生委員会へ付議事項の追加
リスクアセスメント記録の保存
がん原性物質の作業記録の保存 (30年)
特殊健康診断実施頻度の緩和
管理水準良好事業場の特別規制等適用外
有害物の有毒性に関する揭示内容の見直しと対象物質の拡大

2024年

化学物質管理者・保護具着用管理責任者の選任義務化
ラベル表示・通知をしなければならない化学物質の追加
リスクアセスメントに基づく健康診断の実施と記録作成等
雇い入れ時等教育の強化
第三管理区分事業場の措置強化

ラベル・SDS通知・リスクアセスメント対象物質が大幅に増加

改正前
674物質

改正後(順次追加後)

国がGHS分類済み 約2900物質+以降新たに分類する物質

R4年2月改正・R6年4月施行

発がん性・生殖細胞変異原性・生殖毒性・急性毒性のカテゴリで区分1に分類された234物質

R4年度中改正・R7年4月施行予定

左記以外のカテゴリで区分1に分類された約700物質

R5年度中改正・R8年4月施行予定

健康有毒性のカテゴリで区分2以下又は物理化学的危険性の区分に分類された約850物質を追加予定

2022(令和4)年10月1日から 歯科健診の結果報告がすべての事業場に義務化されます

有害な業に常時従事する労働者に対し、事業者は歯科健康診断の実施を義務づけられています。

(労働安全衛生規則第48条)

労働安全衛生規則が改正され、10月1日からは、常時使用する労働者の数にかかわらず、すべての事業場に報告が義務付けられます。



※有害な業務とは(労働安全衛生法施行令第22条第3項)塩酸、硝酸、硫酸、亜硫酸、弗化水素、黄りんその他歯またはその支持組織に有害な物のガス、蒸気または粉じんを発散する場所における業務

これまで

統計情報

匿名加工情報

2022年4月から

統計情報

匿名加工情報

仮名加工情報

改正個人情報保護法

匿名加工情報は「特定の個人を識別できないように個人情報を加工して得られる個人に関する情報であって、当該個人情報を復元できないようにしたものの」、仮名加工情報は「他の情報と照合しなくても特定の個人を識別できないように個人情報を加工して得られる個人に関する情報」である。

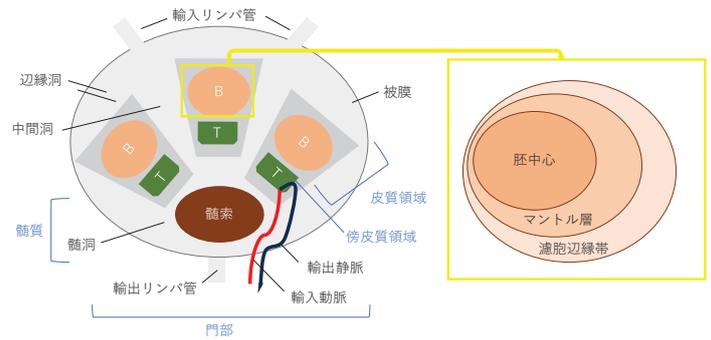
仮名加工情報を利用できるのは、同一社内、委託先、あらかじめ公表している共同利用先だけであり、主に分析などに限られる。直接的に顧客や利用者に対して新たな目的による利用をする場合は、あらかじめ利用目的の追加や変更の同意を得る必要がある

リンパ節

第133回細胞検査士養成講習会

都立駒込病院 病理科
伊藤 藍

リンパ節の基本構造



リンパ節の構成細胞

- 成熟リンパ球 小型細胞
- 前リンパ球 中型細胞
- リンパ芽球 中型細胞
- 中心芽球 大型細胞
- 免疫芽球 大型細胞
- 形質細胞 大型細胞
- 組織球 中型細胞の目安
- 樹状細胞 大型細胞

リンパ節細胞診の意義は

- 良悪性の鑑別
 - 反応性？感染？
 - 悪性なら転移性腫瘍or悪性リンパ腫？
- 組織型の推定
 - 悪性リンパ腫では組織型まで絞り込むことは困難な場合が多い
 - 生検を行うかどうかの指標になる
- 遺伝子解析

反応性のリンパ節腫大

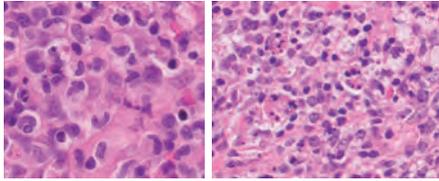
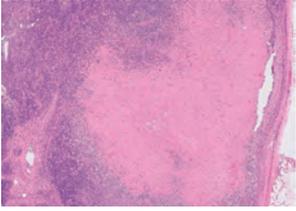
- 小型リンパ球が主体のものから中型～大型リンパ球が目立つものまで細胞像は様々
- 臨床情報（症状、経過、年齢、リンパ節腫大の分布など）を踏まえて診断する
- 原因は様々
 - 皮膚病性リンパ節症
 - 薬剤性リンパ節症
 - Pirogoffリンパ節炎： *Toxoplasma gondii* 初感染

組織球性壊死性リンパ節炎(菊池病)

- 20-30歳代の女性
- 発熱、白血球減少、LDH上昇、有痛性頸部リンパ節腫大、薬疹様皮疹

組織球性壊死性リンパ節炎(菊池病)

- 傍皮質領域に局在性巣状あるいは癒合した病変
- 病変の中央に壊死
- 大型芽球様細胞、組織球（核崩壊産物を貪食）が主体
- 壊死性背景
- アポトーシス、核片貪食・三日月様偏在核を有する組織球(三日月型組織球：crescentic histiocyte)

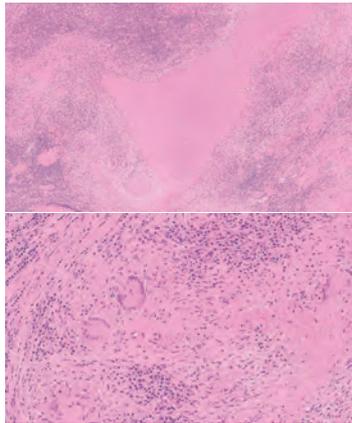


膿瘍形成性肉芽腫性リンパ節炎

- 猫ひっかき病：*Bartonella henselae*
 有痛性リンパ節腫大(腋窩、頸部)
 小児に多い
 膿瘍、壊死を中心に肉芽腫形成
 →壊死性背景に多数の好中球や組織球(類上皮細胞)
- 鼠径リンパ肉芽腫：*Chlamydia trachomatis*
- 腸間膜リンパ節炎：*Yersinia pseudotuberculosis, Y. enterocolitica*
- 梅毒リンパ節炎：*Treponema pallidum*
- 野兔病：野兔病菌

結核性リンパ節炎

- *Mycobacterium tuberculosis*
- 頸部、縦隔リンパ節
- 乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫
 →壊死性背景に類上皮細胞、Langhans型巨細胞(核が細胞質辺縁に馬蹄形に配列)

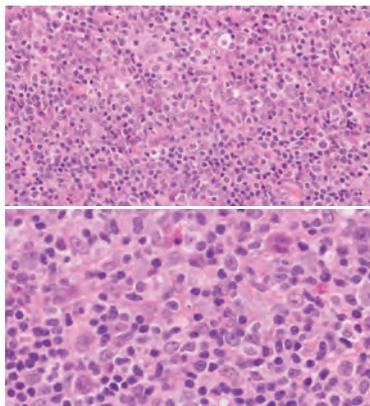


伝染性単核球症

- 小児、若年者
- Epstein-Barr virus (EBV) 感染
- 発熱、咽頭痛
- 頸部ないし全身性リンパ節腫脹
- 末梢血に異型Tリンパ球出現

伝染性単核球症

- リンパ節構造の乱れ、傍皮質の拡大
- リンパ濾胞の過形成
- 組織像は多彩
- 小型リンパ球+大型で好塩基性の細胞質を有する異型細胞

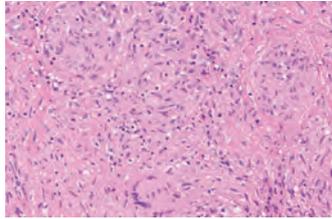
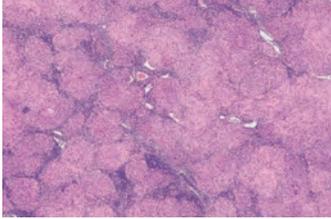
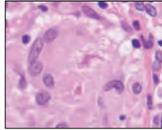


サルコイドーシス

- リンパ節(特に肺門部: Bilateral hilar lymphadenopathy (BHL))や肺、皮膚、骨、脈絡膜、心、脾など
- ツ反陰転化・血清アンギオテンシン変換酵素(ACE)上昇

サルコイドーシス

- 好中球浸潤・壊死を伴わない類上皮肉芽腫
- 肉芽腫は比較的小型で境界明瞭
- 類上皮細胞やLanghans多核巨細胞の細胞質にShaumann小体や星状小体が出現(本病に特異的ではない)



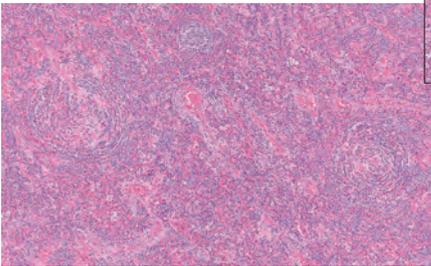
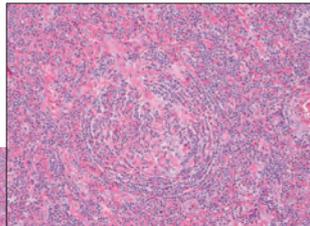
Castleman disease

- リンパ増殖性疾患
- 単中心性(限局型)/多中心性
- 単中心性では縦隔や腹腔内リンパ節や節外臓器に単発病変(全身症状はまれ) …HV型
- 多中心性では高IL-6血症に基づく全身症状(発熱、炎症反応高値、高ガンマグロブリン血症、血小板減少、小球性貧血) …PC型、mixed type
- 分類
 - 硝子血管型(Hyaline-vascular type: HV型)
 - 形質細胞型(Plasma cell type: PC型)
 - 混合型: mixed type

Castleman disease

➢硝子血管型(Hyaline-vascular type: HV型)

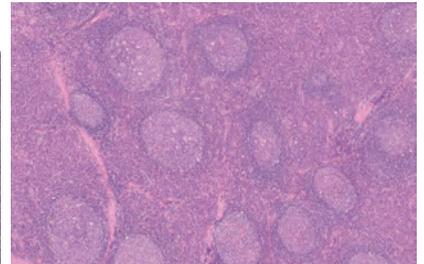
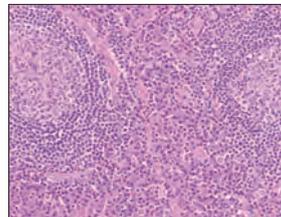
- 濾胞過形成、硝子化した血管



Castleman disease

➢形質細胞型(Plasma cell type: PC型)

- 濾胞過形成、胚中心萎縮(濾胞間拡大)、形質細胞のシート状増生、ヘモジデリン貪食マクロファージ



悪性疾患：転移性腫瘍

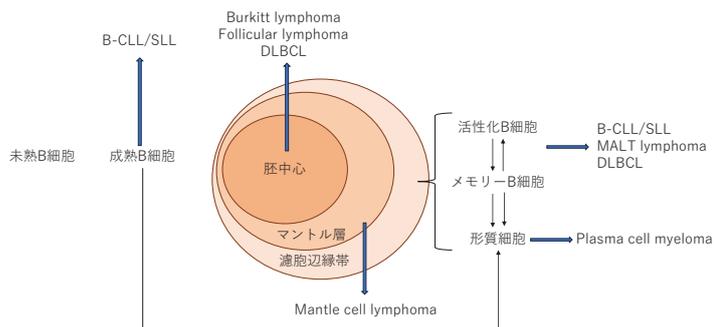
- 癌、肉腫、悪性黒色腫、白血病、胚細胞性腫瘍など
- 腺癌が多い。頭頸部では扁平上皮癌(特に頸部リンパ節では常に壊死性肉芽腫性リンパ節炎・膿瘍形成性肉芽腫性リンパ節炎、結核を鑑別に挙げる)
- 原発巣が分かっている場合には細胞像の比較が有用
- 悪性リンパ腫との鑑別(時にクリティカル)
 - ・ 小細胞癌
 - ・ 低分化腺癌・未分化癌
 - ・ 神経芽腫
 - ・ Small round cell tumor (肉腫)
- ギムザ染色では一般に癌巣は好塩基性を増し、細胞境界が不明瞭

悪性疾患：悪性リンパ腫

➢分類

- 前駆リンパ系腫瘍
 - 成熟B細胞腫瘍
 - 成熟TおよびNK細胞腫瘍
 - ホジキンリンパ腫
 - 免疫不全関連リンパ増殖異常症
 - 組織球性および樹状細胞腫瘍
- 非ホジキンリンパ腫

B細胞の分化と対応するB細胞腫瘍



前駆リンパ球腫瘍

Bリンパ芽球性白血病/リンパ腫
B-lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma(B-ALL/LBL)
Tリンパ芽球性白血病/リンパ腫
B-lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma(T-ALL/LBL)

- 小児(特に6歳以下)に多い
- ALLのうちB-ALLが80-85%
- LBLのうちT-ALLが90%
- リンパ節や他の組織へのびまん性浸潤
- T-LBLは縦隔病変が多く白血化が高率、予後不良
- B-ALLは骨髓中心、中枢神経や精巣などの髄外病変の合併頻度高い
- **B-ALL(小児)は予後良好(完全寛解率 > 95%)**

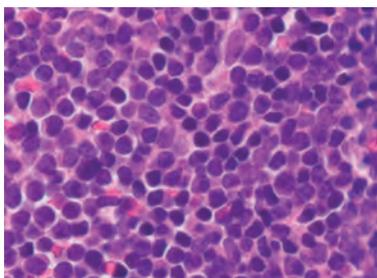
前駆リンパ球腫瘍

Bリンパ芽球性白血病/リンパ腫
B-lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma(B-ALL/LBL)
Tリンパ芽球性白血病/リンパ腫
B-lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma(T-ALL/LBL)

- 芽球形態は反応性リンパ球よりやや大きめ
- ほぼ裸核状でN/C比大
- 丸くコロコロした細胞、'刷毛で塗ったような'ベッタリとした核クロマチン
- 核小体は不明瞭

■免疫組織化学

- B-ALL/LBL: TdT+, CD79a+, CD10+, CD20+(一部), CD34+(一部)
- T-ALL/LBL: TdT+, CD3+(一部), CD5+(一部), CD34+(一部)



成熟B細胞腫瘍

慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫
Chronic lymphocytic leukemia/ Small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL)

- 末梢血で単クローン性のB細胞(5000/ μ L以上)
- 5000/ μ L未満ではリンパ節腫脹や臓器浸潤なければmonoclonal B-cell lymphocytosis(MBL), リンパ節腫脹や臓器浸潤あればSLL
- 欧米では全白血病の30%(最も頻度の高いリンパ球系腫瘍)
- 日本では全白血病の約2%
- 60-80歳に多い(一般に30歳以下には発生しない)
- リンパ節腫脹、肝脾腫、自己免疫性疾患を伴うことがある
- DLBCLに移行する例あり(Richter症候群)

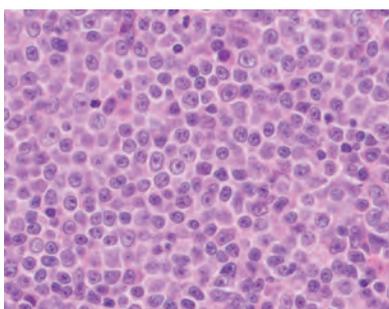
成熟B細胞腫瘍

慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫
Chronic lymphocytic leukemia/ Small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL)

- 小型成熟様リンパ球の単調な増殖
- 類円形核をもち、N/C比大
- マントル帯の正常小型B細胞よりもやや大きい

■免疫組織化学

- CD20+, CD79a+, CD5+, CD23+, CD10-, cyclinD1-, BCL2+



成熟B細胞腫瘍

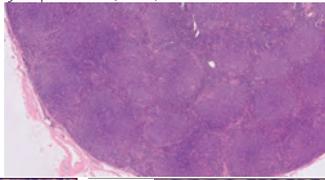
濾胞性リンパ腫(Follicular lymphoma; FL)

- 低悪制度B細胞リンパ腫の中でMALTリンパ腫に次いで頻度が高い(17%, 増加傾向)
- 胚中心B細胞由来の腫瘍
- 正常リンパ球よりも大きく(小型~中型)くびれのあるcentrocyteと正常リンパ球の2倍以上の直径の大型細胞(centroblast)が大小の結節状に増生
- 中高齢者に発生が多い
- 節外では消化管(特に十二指腸)、皮膚、甲状腺、唾液腺、乳腺、精巣など
- **遺伝子転座 t(24;28)/IGH-BCL2**
- BCL2遺伝子異常により胚中心でのアポトーシスが抑制される

成熟B細胞腫瘍

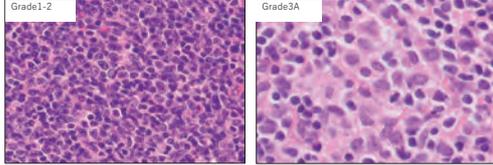
濾胞性リンパ腫(Follicular lymphoma; FL)

- 少数の小型成熟様リンパ球を背景に中～大型細胞
- 核クロマチンは微細、核小体は小型、Cleaved nucleus
- 核片貪食組織球(tangible body macrophage)は観察されない



■免疫組織化学

CD20+, CD10+, BCL2+



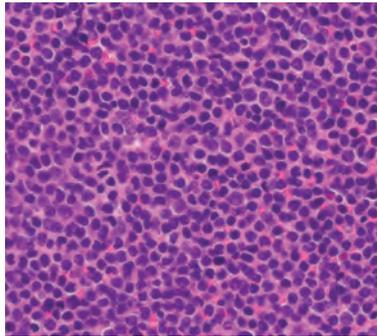
成熟B細胞腫瘍

マンテル細胞リンパ腫(Mantle cell lymphoma)

- Diffuse small cleaved cells with no blasts
- 細胞質が乏しい。核は細長く、切れ込みが目立つ centrocyte類似の小～中型細胞
- 均質感のある単調な増殖

■免疫組織化学

CD20+, CD79a+, CD5+,
CyclinD1+, CD10-, SOX11+



成熟B細胞腫瘍

マンテル細胞リンパ腫(Mantle cell lymphoma)

- 全リンパ腫の2-3%
- 比較的高齢者に発症、男性優位
- 診断時にすでに進行期であることが多い
- 正常リンパ濾胞マンテル帯に存在する小～中型B細胞由来
- 遺伝子転座 t(11;14)(q13;132)

成熟B細胞腫瘍

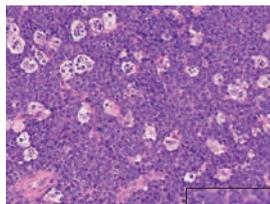
バーキットリンパ腫(Burkitt lymphoma)

- 全リンパ腫の1-2%
- MYC遺伝子と免疫グロブリン遺伝子の相互転座によるt(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p13;q24), t(8;22)(q24;q11)を示す
- 胚中心B細胞由来の超高侵襲性B細胞性腫瘍
- 小児、若年成人(30-50歳)に多いが時に高齢発生もあり
- 流行地型(アフリカなど)：小児、上顎・下顎腫瘍、EBウイルス関与ほぼ100%
- 非流行地型(欧米、日本など)：節外性臓器、EBウイルス関与20-30%

成熟B細胞腫瘍

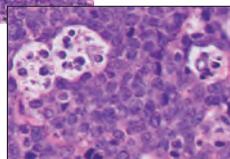
バーキットリンパ腫(Burkitt lymphoma)

- リンパ腫細胞のびまん性癒合性増殖
- 多数の核分裂像とアポトーシス小体を認める
- 核塵を貪食するマクロファージが多く星空像(starry-sky appearance)を示す
- 組織球の核より小型～同じくらいの大さまで均一
- 胞体は好塩基性で脂肪顆粒を持つ



■免疫組織化学

CD20+, CD79a, CD10+, BCL2-,
MYC+, MIB1(Ki-67)>95%



成熟B細胞腫瘍

びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(Diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL)

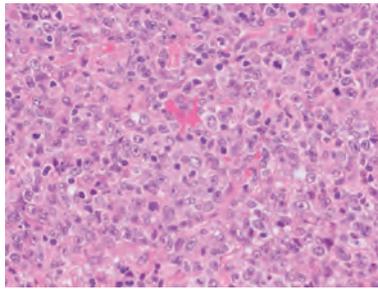
- 悪性リンパ腫の30-40%
- 70歳代が多いが各年齢層に見られる。男性がやや多い
- 40%は節外性(消化管が多い)。節外性では腫瘤を形成
- 組織球の核あるいは小型リンパ球の核の2倍以上の大きさの核を持つB細胞のびまん性増殖
- 正常構造を置換して腫瘍細胞が浸潤する

成熟B細胞腫瘍

びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL)

- 組織球の核あるいは小型リンパ球の核の2倍以上の大きさの核を持つB細胞のびまん性増殖
- 正常構造を置換して腫瘍細胞が浸潤する
- 繊細な核クロマチンを持ち、核小体の目立つ大型細胞の散在性出現

■免疫組織化学
CD20+, CD79a, CD5+(一部),
EBER+(一部)



成熟B細胞腫瘍

濾胞辺縁帯リンパ腫(Marginal zone lymphoma; MZL)

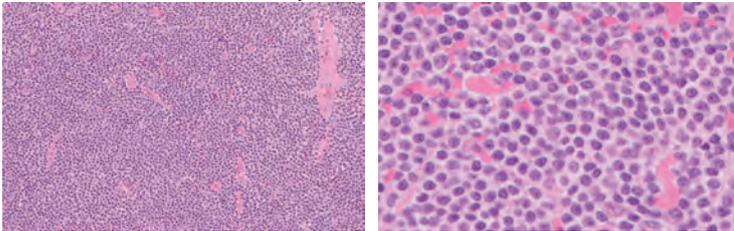
- 節性、脾臓、節外性MZLに分類される
- 節外性MZL(MALTリンパ腫)が多い(胃、眼付属器、皮膚、肺、唾液腺、乳腺、甲状腺など)
- 胃MALTリンパ腫は*Helicobacter pylori*と関連
- 遺伝子異常：t(11;18)(q21;q21)/API2(BIRC3)-MALT1 など
- 節外性ではリンパ腫細胞が上皮に浸潤する lymphoepithelial lesion(LEL)を形成する

成熟B細胞腫瘍

濾胞辺縁帯リンパ腫(Marginal zone lymphoma; MZL)

- CLL細胞あるいは単球様B細胞の形態を示すことが多い
- 節外性ではリンパ腫細胞が上皮に浸潤する lymphoepithelial lesion(LEL)を形成する

■免疫組織化学
CD20+, CD79a+, CD5-, CD10-, CyclinD1-, CD23-,



成熟B細胞腫瘍

形質細胞性腫瘍(Plasma cell neoplasm)

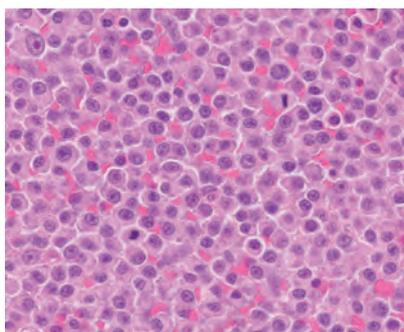
- B細胞から分化した形質細胞の単クローン性増殖
- 単クローン性免疫グロブリンを産生(M蛋白)
- 骨髄に多発性増殖する多発性骨髄腫(plasma cell myeloma)と髄外に発生する形質細胞腫(plasmacytoma)
- 多発骨病変、腎障害、高カルシウム血症、貧血、過粘稠度症候群、神経症状、アミロイドーシス、反復感染
- IgG型 > IgA型 > Bence Jones Protein型
- 成熟型、中間型、形質芽球型に分けられる

成熟B細胞腫瘍

形質細胞性腫瘍(Plasma cell neoplasm)

- 成熟型：好塩基性の豊富な脂肪質を有し、核周囲明庭が見られる。核は偏在性、車軸状に凝集したクロマチン
- **Russel body**: 細胞質内の免疫グロブリン。好酸性球状。
- **Dutcher body**: 淡い大型の核内封入体
- 形質芽球型：繊細なクロマチンや明瞭な核小体が見られ、N/C比大。核周囲明庭が明らかでない

■免疫組織化学
CD38+, CD138+, 免疫グロブリンL鎖
Igκ/λの偏り



成熟B細胞腫瘍

その他

- **臍胸関連リンパ腫**
EBウイルス関連。
- **原発性縦隔(胸腺)大細胞型B細胞リンパ腫**
胸腺B細胞由来と推定される。胸腺・縦隔に巨大な腫瘍を形成。若年発症、女性優位。
- **原発性体腔液リンパ腫(Primary effusion lymphoma; PEL)**
体腔液中に発生し、原則腫瘍形成やリンパ節腫大・臓器腫大なし。HHV8感染契機に発症
- **血管内大細胞型B細胞リンパ腫**
全身の細小血管内に選択的に増殖。血球貪食症候群と関連。
- **リンパ形質細胞性リンパ腫**
単クローン性IgM血症。MYD88遺伝子変異。小～中型リンパ球、形質細胞様リンパ球、形質細胞のびまん性増殖。

成熟TおよびNK細胞腫瘍

末梢性T細胞リンパ腫・非特異型 (Peripheral T-cell lymphoma, NOS; PTCL, NOS)

- 全リンパ腫の6-8%
- 除外診断的な分類
- 中型～大型の各種の大きさの細胞
- クロマチンは粗剛で核小体は小さく数個認める
- 核周は不規則なことが多い
- 免疫組織化学
- CD2+, CD3+, CD5+
- T細胞マーカーのCD5, CD7は時に発現低下
- 多くはCD4-, CD8+

成熟TおよびNK細胞腫瘍

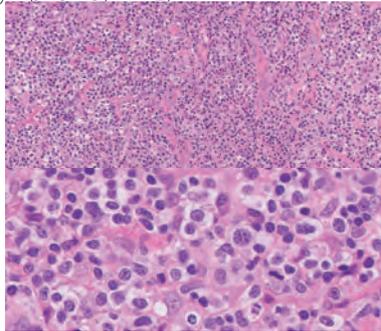
血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 (Angioimmunoblastic T-cell lymphoma; AITL)

- 全リンパ腫の2-3%, T/NK細胞リンパ腫の約10%
- 中高年発症、男性に多い

成熟TおよびNK細胞腫瘍

血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 (Angioimmunoblastic T-cell lymphoma; AITL)

- 濾胞樹状細胞の過形成、高内皮細静脈(HEV)の増生
- 背景は小型リンパ球・形質細胞・好酸球・免疫芽球など多彩な細胞増生
- 腫瘍細胞は小～中型で淡明もしくは蒼白な胞体と明瞭な細胞膜をもち(pale/clear cells)、集簇巣を形成する
- 免疫組織化学
- EBV陽性B細胞が混在(腫瘍性T細胞はEBV陰性)
- TFHマーカー陽性: CD10, CXCL13, ICOS, BCL6, PD-1



成熟TおよびNK細胞腫瘍

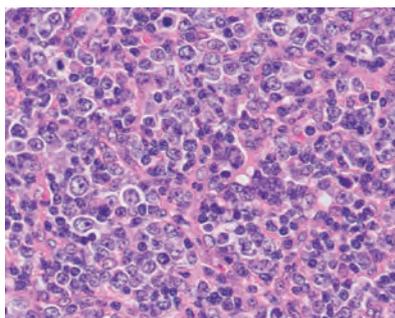
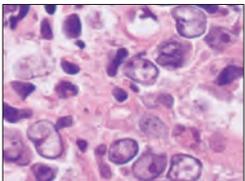
成人T細胞性白血病/リンパ腫 (Adult T-cell leukemia/lymphoma; ATLL)

- HTLV-1感染(母乳による母子感染、輸血、性交渉)
- 日本の南西部(九州、沖縄、四国など)
- 皮膚症状、リンパ節腫脹、肝脾腫、高カルシウム血症
- 病型: 急性型(予後不良)、リンパ腫型(予後不良)、慢性型、くすぶり型

成熟TおよびNK細胞腫瘍

成人T細胞性白血病/リンパ腫 (Adult T-cell leukemia/lymphoma; ATLL)

- 小～大型の種々の大きさの細胞。細胞の大きさに関係なく核異型が強く、深い切れ込みがある不規則な核型を示す
- 脳回様(深い切れ込み)、Reed-Sternberg様、花弁状(flower cell)



成熟TおよびNK細胞腫瘍

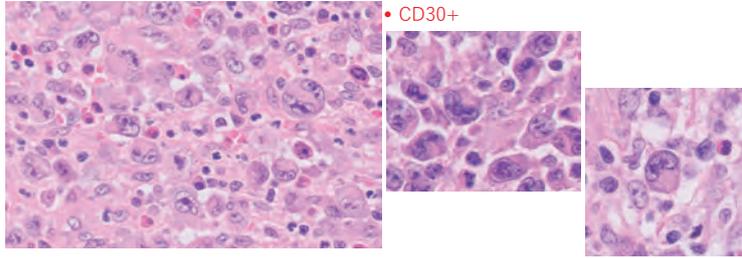
未分化大細胞型リンパ腫 (Anaplastic large cell lymphoma; ALCL)

- ALK陽性型/ALK陰性型
- リンパ節以外では皮膚、骨軟部、肺、肝、脾など
- 非ホジキンリンパ腫の3%
- 若年成人に多く、男性優位

成熟TおよびNK細胞腫瘍

未分化大細胞型リンパ腫 (Anaplastic large cell lymphoma; ALCL)

- 腎臓型、胎児型、馬蹄形の多形性に富んだ核と豊富な細胞質を有する大型リンパ球が相互接着性にびまん性に増殖
- 免疫組織化学
 - ALK陽性型ではALK遺伝子の染色体転座によりALK+を示す



成熟TおよびNK細胞腫瘍

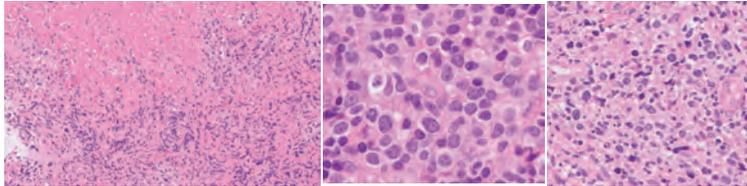
節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型 (Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type)

- 節外(特に鼻腔)に好発
- 成人、やや男性に多い
- EBVの関与
- 日本を含むアジア、中南米に多い(日本では全リンパ腫の約2%)
- 血管中心性、血管破壊性の増殖で広範な壊死を伴う

成熟TおよびNK細胞腫瘍

節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型 (Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type)

- 血管中心性、血管破壊性の増殖で広範な壊死を伴う
- 淡明な細胞質をもつ小～大型の細胞、核型不整が強い
- リンパ球、形質細胞、組織球や好酸球などの炎症細胞が目立つ
- 血管壊死を伴った小～中型異型リンパ球の浸潤。背景には多彩な炎症細胞浸潤
- 免疫組織化学
 - EBER+, CD56+



ホジキンリンパ腫 (Hodgkin lymphoma)

- 日本では全リンパ腫の4-7%(欧米では30%程度)
- 炎症性細胞を背景に絶対数の少ない腫瘍細胞が増殖
- 結節性リンパ球優位型HL(Nodular lymphocyte predominant HL; NLPHL)
 - popcorn細胞あるいはlymphocyte predominant (LP)細胞と呼ばれる腫瘍細胞
 - HLの5-10%、30-50歳代男性に多い
 - 免疫組織化学
 - CD30-, CD15-, CD20+, CD79a+, OCT2+, BOB1+, 腫瘍細胞周囲にCD3+T細胞のロゼット
- 古典的HL(Classical HL; CHL)
 - 腫瘍細胞はHodgkin細胞:単核、Reed-Sternberg細胞:二核以上
 - 免疫組織化学
 - CD30+, CD15+, CD20-(一部+), CD79a-(一部+), OCT2/BOB1のいずれかor両方-, PAX5+

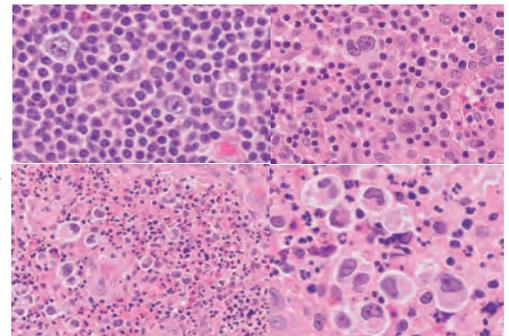
ホジキンリンパ腫 (Hodgkin lymphoma)

CHLは結節硬化型、リンパ球豊富型、混合細胞型、リンパ球減少型の4型に分けられる

- 結節硬化型(Nodular sclerosis; NS)
 - 背景の繊維化による結節性病変の形成とlacunar型の腫瘍細胞の出現
 - CHLの中で一番頻度が高い
 - 若年者に多く男女差なし
 - 縦隔病変が多い
- リンパ球豊富型(Lymphocyte rich; LR)
 - リンパ球による結節性病変で好中球や好酸球は通常伴わない
- 混合細胞型(Mixed cellularity; MC)
 - 多彩な炎症性細胞背景
 - 中年発症、男性が多い
- リンパ球減少型(Lymphocyte depletion; LD)
 - 背景のリンパ球減少を伴う
 - 男性に多い

ホジキンリンパ腫 (Hodgkin lymphoma)

- 異型の乏しい多数の小型成熟様リンパ球背景
- Reed-Sternberg細胞(多核)、Hodgkin細胞(単核)
- FNAではRS細胞がごく少数しか吸引できず、細胞診で偽陰性になりやすい



地域と共に
未来を紡ぐ

JCHO船橋中央病院



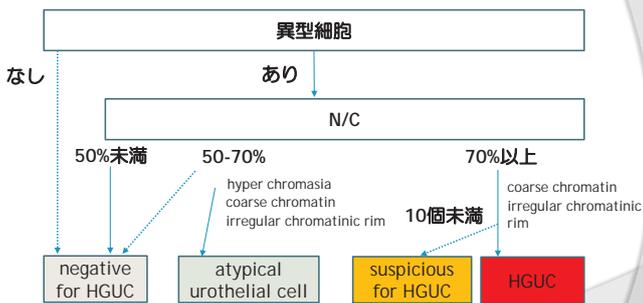
臨床講義 ～泌尿器科～

独立行政法人 地域医療機能推進機構
船橋中央病院 泌尿器科
関田 信之

本日の内容

1. 新しい細胞診報告様式
2. 泌尿器科 総論
 - 2-1 血尿
 - 2-2 検査
3. 泌尿器科 各論（泌尿器科腫瘍）
 - 3-1 腎癌
 - 3-2 前立腺癌
 - 3-3 膀胱癌

判定基準 The Paris system (TPS)



顕微鏡的血尿 750例の原因疾患

疾患名	割合 (%)
1 原因不明	50
2 腎石灰化	20.3
3 腎嚢胞	16.7
4 腎疾患	9.2
5 尿路結石症	2.5
6 尿路感染症	0.7
7 前立腺肥大症	0.3
8 膀胱癌	0.3
9 前立腺癌	0.1
10 腎臓癌	0.0

血尿ガイドライン2006より改編

肉眼的血尿 369例の原因疾患

疾患名	割合 (%)
1 尿路感染症	31
2 尿路結石症	28
3 膀胱癌	21
4 前立腺肥大症	5
5 腎臓癌	3
6 前立腺癌	2
7 尿管癌	0.6
8 その他	1
9 原因不明	8.4

千葉県済生会習志野病院における集計

Point 血尿

- ◎ 成人女性の10%で尿潜血陽性
- ◎ 顕微鏡的血尿：悪性疾患1%以下
 - 細胞診 異常所見
 - エコー 異常所見
- ◎ 肉眼的血尿：悪性疾患30%程度

膀胱鏡

膀胱がんに対する検査

(膀胱癌症例 n=107)

検査	異常検出率	
エコー	74 / 96	77%
細胞診	57 / 107	55%
膀胱鏡	87 / 96	91%

85% (細胞診 + 膀胱鏡)
100% (エコー + 膀胱鏡)

泌尿器科～臨床～ 各論

おさえる Point

- 1. 疫学 (頻度を知り、疾患を疑う)
 - ・ 転移好発部位を知る
- 2. 診断 (細胞診の重要性を知る)
- 3. 治療 (患者さんの侵襲を知る)
 - ・ 手術
 - ・ 放射線
 - ・ 薬物
- 4. 予後 (結果の報告を急ぐかどうか)

1-1 疫学 (腎がん)

- 発生
 - ・ 男性に多い
 - 症状
 - ・ 血尿・側腹部痛・腫瘤触知 (以前の3徴候)
- ↓
- ・ 偶発腫瘍 (エコー・ドック) 80%

1-2 診断

- 画像診断 (造影CT)



- 生検 (以前は禁忌)
- 腫瘍マーカー なし

1-3 治療

- 手術療法
 - ・ 腎摘、部分切除 (腹腔鏡下手術・ロボット支援手術)
- 凍結療法
- 放射線療法
- 化学療法
- 免疫療法
 - ・ IFN (インターフェロン)
 - ・ IL-2 (インターロイキン-2)
- 分子標的薬
 - ・ VEGF (血管新生) 阻害薬
 - ・ mTOR 阻害薬
- 免疫チェックポイント阻害薬
 - ・ nivolumab (オプジーボ®)
 - ・ ipilimumab (ヤーボイ®)

局所

転移

治癒率

1%

9%

Point 1 腎臓がん

- ◎ 偶発癌が80%
- ◎ 75%は淡明細胞癌
- ◎ 腫瘍マーカーはない
- ◎ 診断は画像 たまに生検
- ◎ 治療は手術が基本
 - 分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬
 - 放射線・化学療法 無効

2-1 疫学（前立腺がん）

- ◎ 発生
 - 高齢男性
 - 罹患率 第1位
 - ◎ 症状
 - 血尿・骨痛・尿閉（PSA以前）
- ↓
- 排尿症状（前立腺肥大の症状）
 - 癌としては無症状

2-2 診断

- ◎ 直腸診
- ◎ PSA（腫瘍マーカー）
- ◎ MRI
- ◎ 生検
 - 悪性度評価は グリーソンスコア

2-3 治療

	A 偶発	B 限局	C 進行	D 転移	治療抵抗性
◎ 手術	←→				
◎ 放射線照射	←→				
◎ 内分泌治療	←→				
◎ 化学療法					←→
◎ 経過観察	←→				

Point 2 前立腺がん

- ◎ 前立腺癌の発生は外腺が多い
- ◎ 予後は良好
 - 小細胞癌、扁平上皮癌など特殊型は別
- ◎ 男性ホルモン（アンドロゲン）依存性
 - ホルモン療法での反応性95%
- ◎ 病勢とPSAは連動することが多い

3-1 疫学（膀胱がん）

- ◎ 10万人に24人
- ◎ 男性に有意に多い
- ◎ 好発部位は後壁（尿管口奥）
- ◎ 90%以上は尿路上皮癌
- ◎ 発がん誘因
 - アニリン（染料）
 - 喫煙
 - ビルハルツ吸虫（扁平上皮癌）



右尿管口

3-2 診断

- ◎ エコー
 - ◎ 尿細胞診
 - ◎ 膀胱鏡
- } 深達度はMRI・CT
- ◎ 腫瘍マーカー なし

3-3 膀胱癌の治療

1. 経尿道的膀胱腫瘍切除術
(Transurethral resection of bladder tumor: TUR-BT)
 2. 膀胱全摘除術 + 尿路変更
 3. 放射線治療
 4. 化学療法
 5. 膀胱内薬物注入
- } 単独での根治は困難
動注化学療法+膀胱全摘
動注化学療法+放射線治療

Point 3 膀胱がん

- ◎ 90%以上は尿路上皮癌
- ◎ 頂部発生は尿膜管癌を疑う（腺癌）
- ◎ 80%は非浸潤癌
- ◎ CISに対してはBCG注入が第一選択
 - 効果は80%程度
- ◎ 尿路変更法を理解しましょう

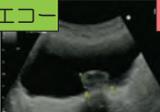
4-1 腎盂尿管癌

- ◎ 膀胱がんとの共通点
 - 尿路上皮で被覆
 - 尿路上皮癌が多い
 - 症状
- ◎ 膀胱がんと異なる点
 - 臓器としての機能（輸送 / 蓄尿）
 - 筋層の厚さ
 - 疾患頻度
 - 疾患予後

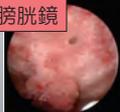
4-2 診断

膀胱癌		腎盂尿管癌	
◎ エコー	あり	◎ エコー	水腎
◎ 膀胱鏡	あり	◎ 膀胱鏡	なし
◎ 細胞診	あり	◎ 細胞診	あり
直接		間接	
<ul style="list-style-type: none"> ◎ CT・MRI ◎ カテーテル尿細胞診 ◎ 逆行性尿路造影 ◎ 尿管鏡検査 			

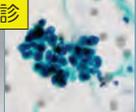
エコー



膀胱鏡



細胞診



4-3 治療

		腫瘍病変	
		なし	あり
細胞診	陰性	×	TUR
	陽性	生検・TUR	TUR

↓

TURで
診断+治療

		腫瘍病変	
		なし	あり
細胞診	陰性	×	精査
	陽性	精査	治療

↓

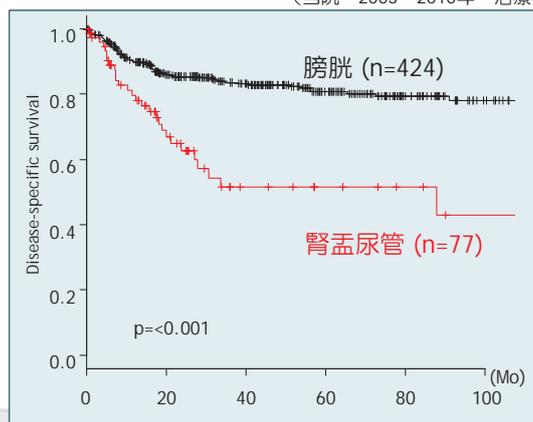
精査

↓

治療（腎尿管全摘）

4-4 予後

(当院 2003~2010年 治療症例)



Point 4 腎盂・尿管がん

- ◎ 確定診断が容易ではない
- ◎ 治療は腎尿管全摘
- ◎ 膀胱癌より予後が悪い

染色理論 (細胞検査士試験“技術”対策用)

1. パパニコロウ染色

- 1) エタノール固定のメカニズムと固定の効果
- 2) ヘマトキシリンの染色メカニズムと分別及び色だし
- 3) OG&EAの染色メカニズム

2. ギムザ染色

- 1) 酸性色素と塩基性色素の特徴と違い (溶解性、他)
- 2) ギムザ染色の染色メカニズム

3. 特染 (アルシアン青染色、PAS染色、他)

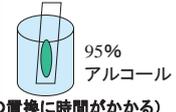
4. 法規制 (労働安全衛生法)

(注: スライド中アンダーライン箇所は過去細胞検査士試験“技術”にて出題あり)

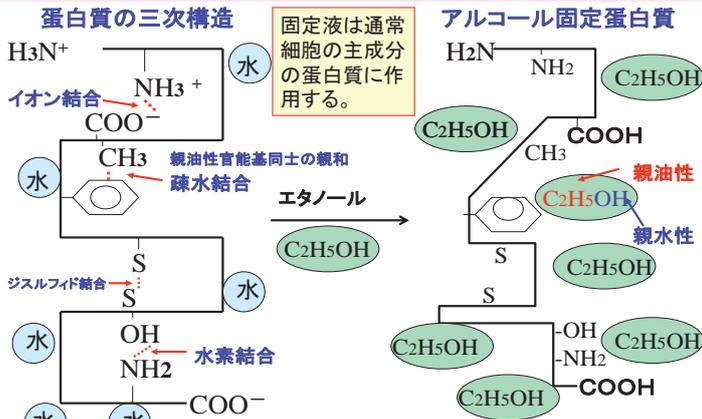
細胞検査士養成講習会

2024年7月 元サクラファインテックジャパン株式会社 渡辺明朗

パパニコロウ染色のための固定方法

方法	固定液成分	用途、他	
浸漬式	95%アルコール	通常の固定 固定時間: 15-30分 (細胞内水分とエタノールの置換に時間がかかる)	
スプレー	イソプロピルアルコール エタノール メタノール PEG (ポリエチレングリコール/乾燥防止コーティング剤)	1) 染色操作にすぐ入れない場合 2) 剥離しやすい細胞の検体 ・固定塗抹の染色性は約1週間保たれる ・95%エタノールで再固定した方がベター ・塗抹から10-15cm離してスプレーする。	
サコモノ液	50%エタノール/ PEG1540 = 98/2 (PEG: ポリエチレングリコール)	喀痰 (集痰) (市販品例YM液 → 粘液溶解剤入り) (粘液主成分の糖蛋白の蛋白部分を分解、低分子化して溶解しやすくする)	

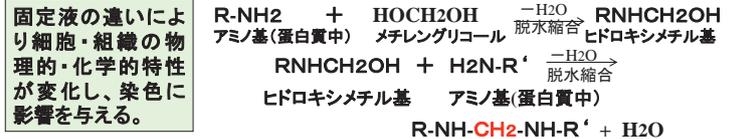
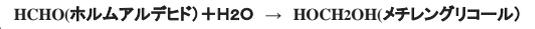
アルコール(エタノール)固定のメカニズム



蛋白質に親和している水とアルコールが置換し、また蛋白質の立体構造を維持している種々結合がアルコールにより切斷ないし変化して蛋白質の立体構造が変化し、細胞が固定される。アルコールは細胞主要成分の蛋白質と化学反応はしない。(アルコール消毒)

固定液の種類と特徴及び病理組織用固定液ホルマリン

種類	固定液	特徴	用途
凝固型固定液	エタノール メタノール アセトン	蛋白質と化学反応しないが、水分子と固定液が置き換わることにより、蛋白質の立体構造を変化させ、蛋白質を凝固させて固定する。	細胞診 ・パパニコロウ染色 ・ギムザ染色
変性型固定液	ホルマリン	蛋白質と化学反応し、蛋白質分子内・間でメチレンブリッジ(架橋)を形成し、蛋白質を変性し、固定	病理組織



ホルマリン

有効成分ホルムアルデヒド1%を超える場合 → 医薬用外劇物 (毒劇物取締法)
労働安全衛生法の特定化学物質等障害予防規則 通称“特化則” 第2類
発癌性物質 作業環境 管理濃度 max. 0.1ppm

固定の効果 / 固定はなぜ必要か?

①細胞の自己(自家)融解・変性を防ぎ、形態の保存

(ライソソームからの内因性分解酵素を失活させる)

②細胞成分の拡散、溶出の防止

③染色性の増大

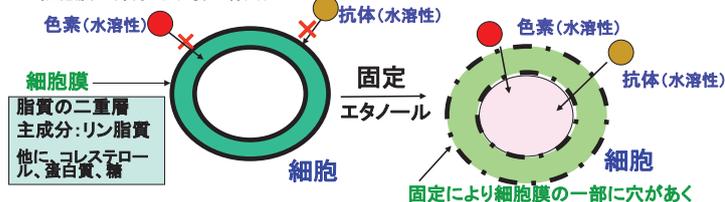
- ・色素と結合する組織中化学官能基の露出
- ・細胞膜を部分的破壊 → 色素が細胞膜から入りやすい

図はネットから引用

固定による細胞膜の部分的破壊 (有機溶媒は効果大)

→ 水溶性の酸性色素 (エオシンY等) が細胞質内に浸透しやすくなる

(細胞の酵素抗体法においても、TweenやTriton X-100などの界面活性剤による細胞膜の部分的破壊が有用)



固定の効果 / 色素と結合する細胞中化学官能基の露出

固定をすることにより細胞、特に細胞核は染まりやすくなる。

ヒストン [正(+)の塩基性蛋白質]

クロマチン Chromatin 染色質

DNA

固定: エタノール

固定により、DNAがヒストンから遊離し、DNAリン酸基へヘマトキシリンが親和

核を染める色素ヘマトキシリン

ヘマテイン-Al⁺⁺⁺ 錯体

正(+)荷電の錯体が負(-)荷電の細胞核DNAリン酸基PO₄に親和

ヘマテイン-Al⁺⁺⁺

未固定ないし固定不十分の場合、DNAがヒストンから遊離しないので、核の染まりが淡くなる。

引用文献: M.E.Boon. Routine Cytological Staining Techniques, MACMILLAN, 1986

誤って乾燥した塗抹のpapanikow染色標本の特徴と対応

papanikow染色では湿固定を厳守。標本作製過程でも乾燥は厳禁。

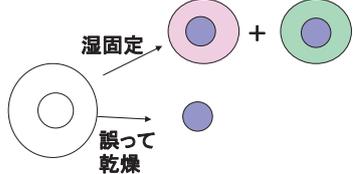


図2 塗抹時乾燥により、核内構造および細胞質の詳細観察ができない直接塗抹標本(子宮頸部癌過標本)
引用文献: 吉田朋美 標本道場・初心者編 細胞診、サクラフラインテックジャパン

湿固定に比べ、乾燥した細胞は膨化。また細胞質はエオシンで染まりやすく、ライトグリーンをほとんどとらない。

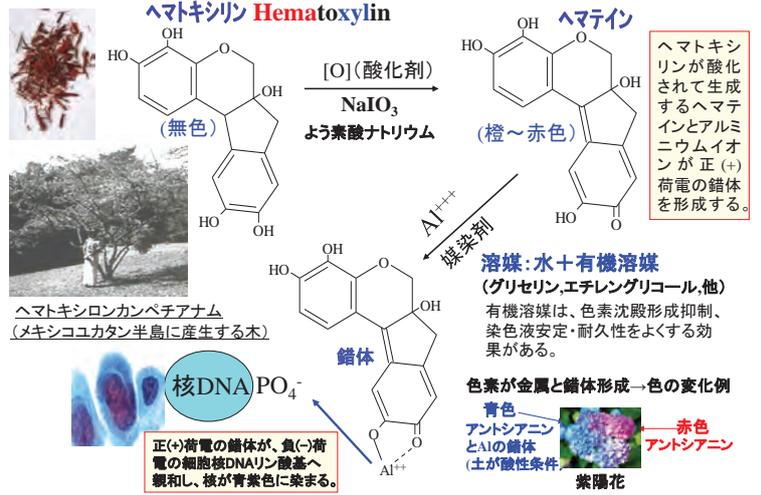
核クロマチン観察不可能で、核の染まりは薄い。

誤って乾燥した塗抹の対応

- ①ギムザ染色用塗抹とする。
- ②スキムミルク処理(細胞検査士会HPに掲載)又は再水化
塗抹を生食水又はスキムミルク水溶液に浸漬処理し、95%エタノール固定→papanikow染色

ヘマトキシリンの染色メカニズム

[Hema:ギリシャ語で血液の意]+ Xyl:ギリシャ語で木の意]



主要ヘマトキシリン染色液の成分組成

HgO酸化第2水銀 X₂O酸化第1水銀(酸化剤の機能なし)

用途	染色液名	ヘマトキシリン	酸化剤	媒染剤	溶媒	酸
細胞診	ハリス	5.0g/1L	HgO 0.2g	カリ明礬 100g	蒸留水+エタノール 1000ml 50ml	
	ギルV, IV, III	5.0, 4.0, 3.0g	NaIO ₃	硫酸アルミニウム・18H ₂ O	蒸留水+エチレングリコール 730ml 250ml	(酢酸)
組織切片	カラッチ	1.0g	NaIO ₃ 0.2g	カリ明礬 50g	蒸留水+グリセリン 800ml 200ml	
	2倍カラッチ	2.0g	NaIO ₃ 0.4g	カリ明礬 50g	蒸留水+グリセリン 800ml 200ml	
	マイヤー	1.0g	NaIO ₃ 0.2g	カリ明礬 50g	蒸留水+抱水クロラール 1000ml 50g	酸 1g
	2倍マイヤー	2.0g	NaIO ₃ 0.4g	カリ明礬 50g	蒸留水+抱水クロラール 1000ml 50g	酸 1g
	ワイゲルト鉄ヘマ	5g	-	-	95%エタノール 500ml	25%HCl 5ml

NaIO₃よう素酸ナトリウム

papanikow染色では、Gill(米国)が考案したギルヘマトキシリンが広く使用されている

主要なヘマトキシリン染色液の成分組成は、ほぼ毎年出題!

ヘマトキシリン染色液の種類と染色強度/切片と塗抹細胞の違い

1. ヘマトキシリン染色液の種類と染色強度(染色力)の因子

用途	ヘマトキシリン染色液	ヘマトキシリン	染色力
切片	マイヤー	1 g/L	弱
	2倍カラッチ	2 g/L	↓
	3倍マイヤー	3 g/L	強
塗抹	ギル V	5 g/L	

染色強度の因子 (弱 ← 染色強度 → 強, 小 ← 共染リスク → 大)

①ヘマトキシリン(濃度) 低 (問題: 経時的に表面に金属光沢・沈殿) 高

②酸の添加 有 (低 ← pH値 → 高) 無

2. 切片と塗抹細胞の違い/切片の厚さと染色強度

切片4μm 色素 DNA DNA
マイクロームで薄切され組織成分がむき出しになり染まりやすく、色素濃度低く染色強度弱めの染色液で可(例、原法マイヤー)。切片が厚いほど色素と親和する組織成分濃度が高くなり、色素により濃染するようになる。

切片2μm 色素 DNA
薄い切片では、ヘマトキシリンが親和すべき核DNA量が少なくなるので、濃く染めるにはヘマトキシリン濃度が高く染色力の強い染色液が適す(例、2倍カラッチ、3倍マイヤー)。

塗抹細胞 色素
重積細胞の一つ一つに、その親油性の細胞膜から水溶性色素が入り込み、細胞核を強く染めるためには、色素濃度が高く染色力が強い染色液が適す(例、ギルヘマトキシリンV)。

ヘマトキシリン染色液のpHと染色の選択性

染色液	pH値	酸	特徴
マイヤー	2.4~2.5	クエン酸(1g/L)	進行性染色(核の選択的染色)
カラッチ	2.7~2.8		退行性染色(過染・共染→要分別)

pHは染色の選択性に関与する!

生体部位(成分) (成分の酸性官能基)

ヘマトキシリン染色液のpH

pH2.4

マイヤー

高←水素イオン濃度(H⁺)→低

細胞質(蛋白質)

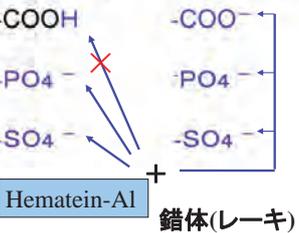
-COOH(カルボキシル基)

細胞核(DNA)

-PO₄H(リン酸基)

粘液(酸性ムコ物質)

-SO₄H(硫酸基)



pHが低くなると、カルボキシル基のイオン化が抑制されるので、蛋白質を主成分とする細胞質は染まりにくくなる。

- 使用中経時的共染リスク
- ①ヘマテイン濃度の上昇
 - ②水の持込による液のpH上昇

塩酸分別(Differentiation)

共染状態

共染している切片を塩酸水(塩酸アルコール)に浸し、不必要な部位に親和しているヘマトキシリンを除去(分別)。

酸H⁺に組織切片を浸すことにより、細胞質についているレーキとH⁺が交換。

分別 H⁺ (水素イオン)

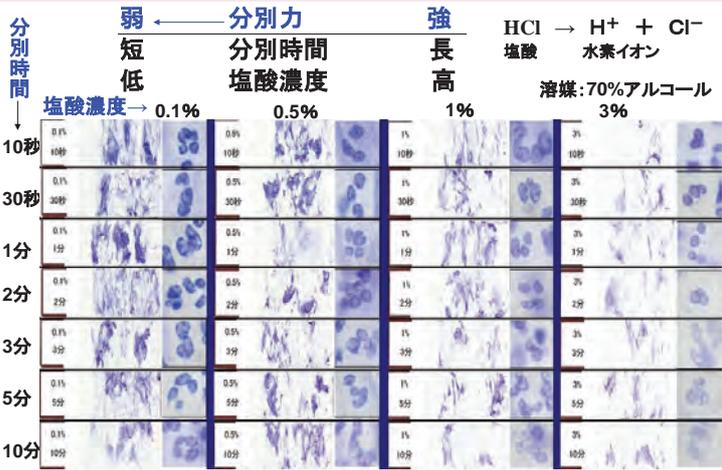
HCl 塩酸 → H⁺ + Cl⁻ 水素イオン

分別力は下記に依存

分別力	弱(種やか)⇔強
分別時間	短い⇔長い
分別回数	少ない⇔多い
塩酸濃度	薄い⇔濃い
温度	低い⇔高い
溶媒	水・エタノール⇔水

自動染色装置使用の場合、許容範囲の広い種やかな分別条件の方が分別の再現性がよい(例、0.25%塩酸水)。

分別/分別時間と塩酸濃度による分別力の違い



分別条件: 0.25-0.5%塩酸水orアルコールが一般的。またPAP染色用溶媒として細胞剥離リスクが少ない70%アルコールが一般的。

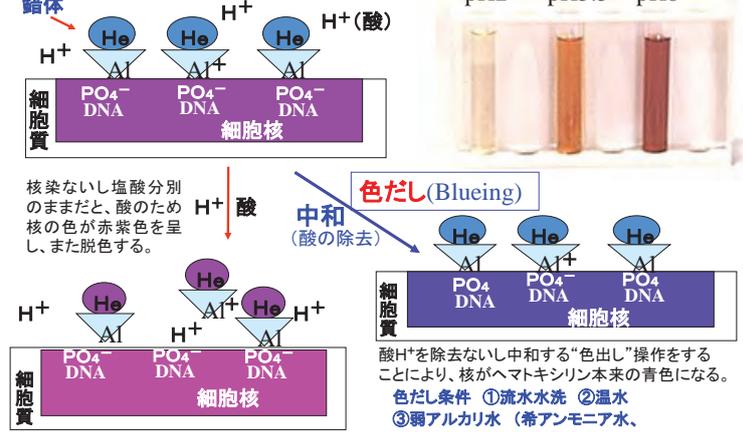
スライド引用 西尾市民病院大塚先生

色出し(Blueing)

ヘマトキシリン染色液のpH:2.4-2.8
分別用0.5%塩酸のpH:約1.2

問題点
核が赤紫色
脱色のリスク

pH指示薬としてのHematoxylin
ヘマトキシリン水溶液のpHと色調
(pHにより色が変化する)
pH2 pH5.5 pH8

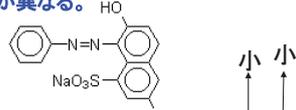


パパニコロウ染色に使用される酸性色素

OGとEA染色液に使用されている三種類の色素は負(-)に荷電する酸性色素で、化学的挙動は同じだが、分子量(分子サイズ)が異なる。

OG-6 Orange G

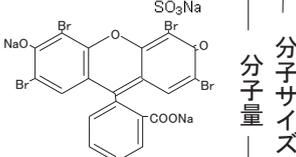
(分子量=452.4)



EA-50 (Eosin-Azure)

Eosin Y (Yellowish)

(分子量=691.9)



Light green yellow

(分子量=792.9)

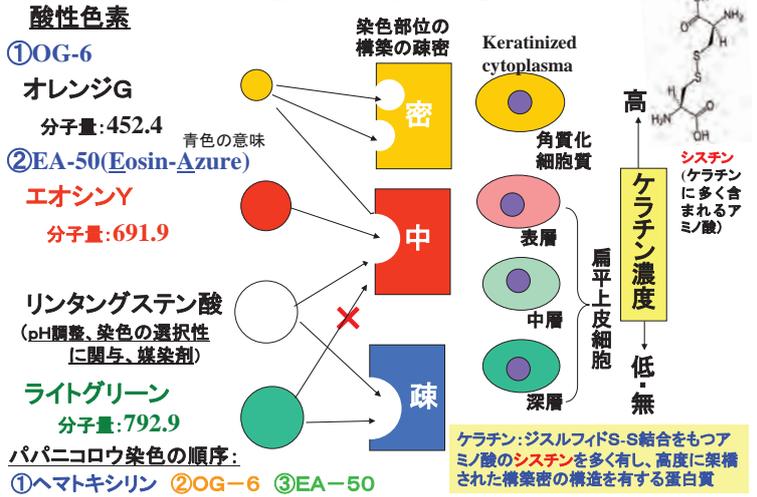


溶媒: 約95%エタノール

(パパニコロウの実験で、水溶媒より染色の選択性及び透明性あり)

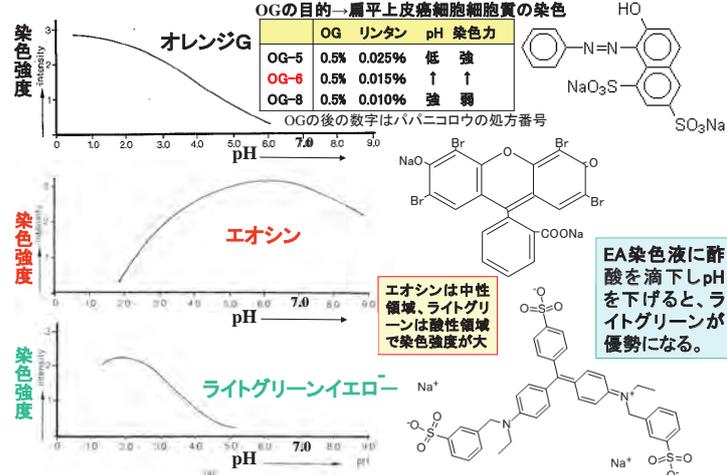
パパニコロウ染色のメカニズム/酸性色素と染色の選択性

色素の分子サイズと染色部位の構築の疎密が染色に関与する。



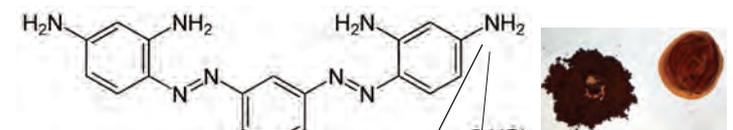
pH値と3種類の酸性色素の染色強度の変化

pH値により、色素の染色強度は変化する。



塩基性色素ビスマルクブラウン(EA染色液中)

Bismarck brown Y 分子量MW=419 C.I.No.21000



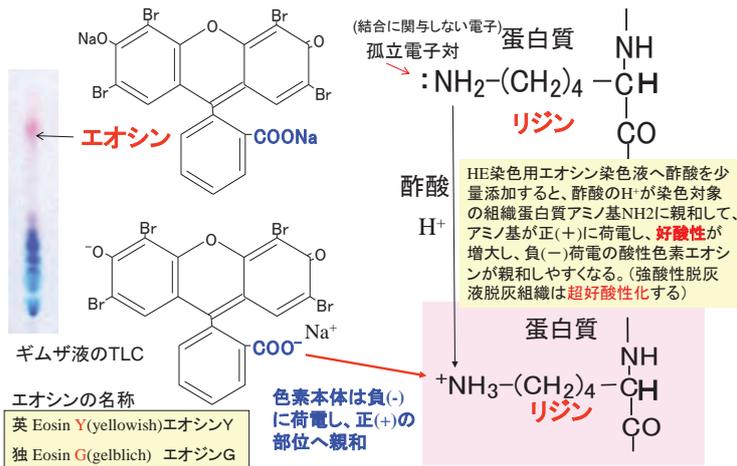
正(+)荷電塩基性色素のビスマルクブラウンの染色対象成分

- ・負(-)の成分/核リン酸基(PO₄⁻)
 - ・酸性粘液(カルボキシル基COO⁻、硫酸基SO₄⁻)
 - ・脂質(類脂質)
- 負(-)の成分へは、ヘマトキシリンが親和しているため、ビスマルクブラウンがPAP染色で細胞部位へ親和する可能性小。類脂質へ溶解し、染色の可能性はあると考えられる。

通常のパパニコロウ染色操作では、ビスマルクブラウンはほとんど染色に関与しなく、塗抹標本上に褐色はほとんどでないことが多い。そのため外国の染色液メーカーによっては、ビスマルクブラウンを加えないEA-50を製造・販売している。

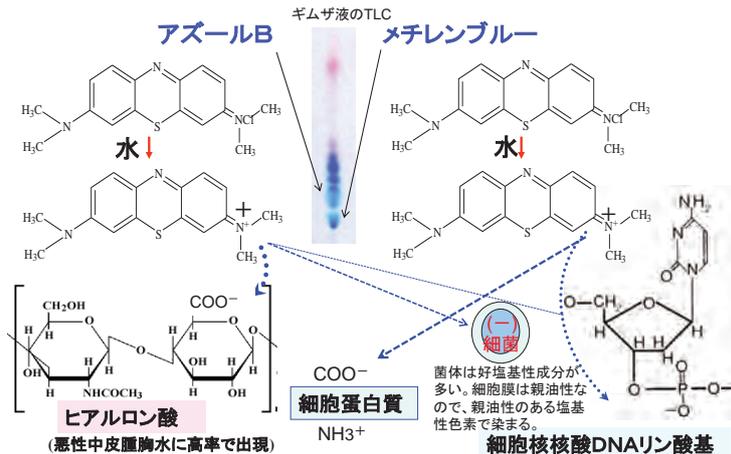
ギムザ液色素成分エオシン(酸性色素)の特性と染色原理

酸性色素:酸性官能基 COONa,SO3Naを有す



ギムザ液色素成分(アズールB&メチレンブルー)(塩基性色素)の染色原理

塩基性色素:塩基性官能基/アミノ基NH₂,NHR,NR₂を有す
色素本体は正(+)に荷電し、負(-)の部位へ親和



酸性色素と塩基性色素の特徴と溶解性

	酸性色素 エオシンY	塩基性色素 メチレンブルー
色素の例		
化学官能基	SO ₃ Na COONa	NH ₂ ,NHR,NR ₂
色素本体の荷電	負(-)/SO ₃ ⁻ ,COO ⁻	正(+)/NH ₃ ⁺ ,NHR ⁺
染色対象成分	正(+)の生体部位(蛋白質)	負(-)の生体部位(核DNA他)
染色対象	細胞質、赤血球、他	細胞核、細菌、他
溶解性	水に易溶(エタノールに難溶) 酸条件で難溶、アルカリで溶解	一般的にエタノールにより溶解 酸条件で溶解、アルカリで難溶
(洗浄、分別)	細胞 → Eosin ⁻ → 細胞 ⁺ (OH ⁻) OH ⁻ 濃度の高いアルカリ下では、負(-)のエオシンは細胞から容易に溶出する。	細胞 → MB ⁺ → 細胞 ⁻ (H ⁺) MB=Methylene blue

ギムザ染色のメカニズム

ギムザ染色液(Azur-Methylene blue + Eosin Y/Methanol + Glycerin)
メイ・グリュンワルド染色液(Methylene blue + Eosin Y/Methanol)
ライト染色液(Methylene blue + Azur + Eosin Y/Methanol)

ギムザ液は一旦希釈すると、酸性及び塩基性色素が結合し、非水溶性の中性色素が生成するので使用時希釈が重要。

水(リン酸緩衝液)

塩基性色素

酸性色素

Methylene blue

Azure B

好塩基性部位

好酸性部位

細胞蛋白質

ヒアルロン酸(悪性中皮腫)

好塩基球 Basophil granulocyte

好酸球 Eosinophil granulocyte

核DNAリン酸基

ヘパリン、他好塩基球顆粒

グリコリン蛋白(赤血球)

好酸球顆粒、細胞蛋白質

Azur Bがヒアルロン酸にポリマー状に親和→異染性

ギムザ染色液は何故核染に適すか？

1891 Romanowsky 塩基性色素(核の染色) ギムザ液色素成分 酸性色素(細胞質、赤血球の染色)

マラリア原虫

ギムザ原法
Azur II使用
Azur II → Methylene blue + Azur B

1867-1948 Gustav Giemsa (1867-1948)
1900 熱帯病研究所(Hamburg)
1902 ギムザ液

核染に関する青色塩基性色素アズールBやメチレンブルーの濃度が高い→核染に適す

核染に関する青色塩基性色素(メチレンブルー)と赤血球などの染色に関する酸性色素エオシンが1:1の比率 → 核の染まりが淡い

ライト染色液:原法では塩基性色素(メチレンブルー、他)と酸性色素エオシンの比率が1:1だが、市販のライト染色液は核が濃く染まるよう、青色塩基性色素が多く添加されている。血液検査分野では、ライト単染色も広く行われている。

ギムザ単染色では、何故顆粒(好塩基球)が染まりにくい？

好塩基球顆粒成分の酸性ムコ物質(ヘパリン、他) → 水溶性
→ メタノール固定ではBaso顆粒成分の固定・保持が不十分
→ 水を多く含むギムザ希釈液などによる染色過程で水溶性のBaso顆粒成分溶出 (顆粒が染まらない原因)

固定液	好塩基球顆粒成分の保持・固定
80-98%メタノール	-
80-98%エタノール	-
ホルマリン	-
カルノア液	+

ギムザ単染色/好塩基球

カルノア液=エタノール/クロロホルム/酢酸=6/3/1)
色素メタノール溶液であるメイ・グリュンワルド染色液、ライト染色液

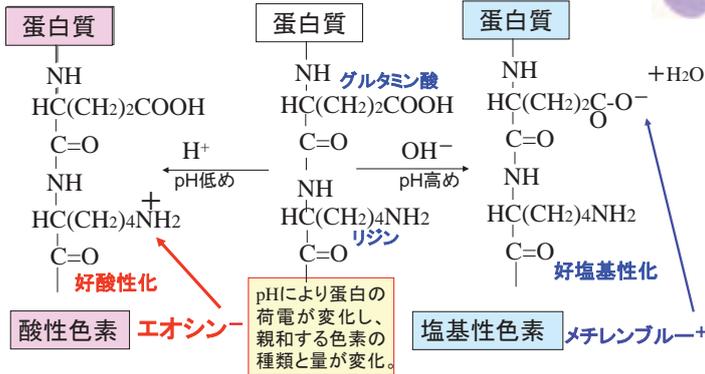
原液による細胞の固定
→色素が顆粒成分に結合し、顆粒成分の固定・保持良好
→顆粒の染色性が良好

好塩基球顆粒やヒアルロン酸などのギムザ液の色素成分アズールBによる異染性染色を期待する場合は、メイ・ギムザ又はライト・ギムザ二重染色を行う。

何故ギムザ染色液は所定pH値のリン酸緩衝液で希釈？

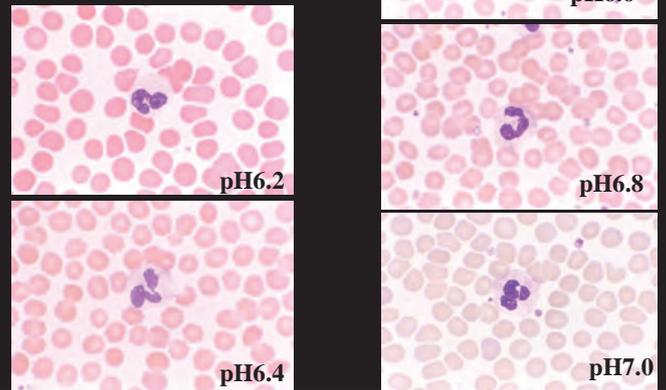
ギムザ染色の色調(赤と青のバランス)の再現性のために一定のpH値のリン酸緩衝液での希釈が必要。

日本の血液検査室で一般的に使用されている条件
M/15リン酸緩衝液pH6.4
↓精製水で10倍希釈
M/150リン酸緩衝液pH6.6(実際のpH値)
(マラリア原虫の場合は、pH7.2リン酸緩衝液を使用)



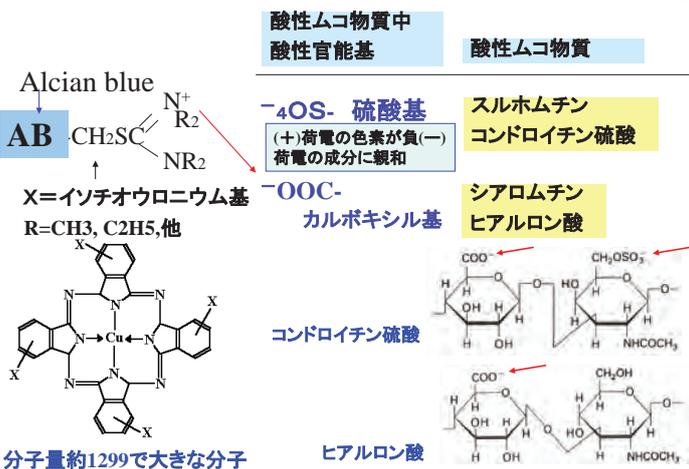
メイ・ギムザ染色

希釈用リン酸緩衝液のpHの違いと標本の色調の変化(赤血球の色の変化が顕著、pHは染色の再現性などに関与)



アルシアン青 染色メカニズム 1)イオン結合

Alcian blueの染色には、2つの要素が関与する(1:イオン結合)。



アルシアン青の染色メカニズム

2)色素サイズと成分の構築の疎密が関与

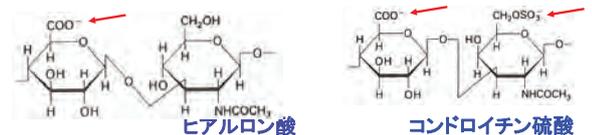
染色の三要素

- ①化学的親和性(色素と生体部位成分間のイオン結合など)
- ②濃度(色素と親和する成分濃度が高い部位ほど強く発色)
- ③色素サイズと生体部位の構築の疎密

Alcian blueの染色の選択性

大きな分子のアルシアン青は構築の疎な酸性ムコ物質を濃染する。

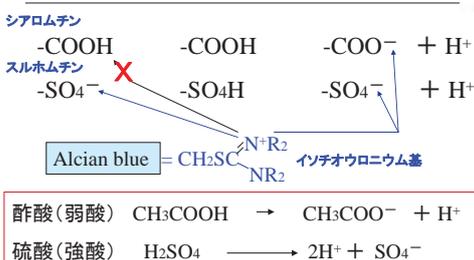
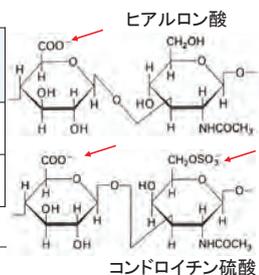
生体成分	酸性官能基	構築の疎密	Alcian blueの染色強度
酸性ムコ物質	COO ⁻	疎	強
酸性ムコ物質	SO ₄ ⁻	疎	強
DNA	PO ₄ ⁻	中	弱
RNA	PO ₄ ⁻	密	無~弱



アルシアン青染色液のpHによる染色の選択性

pHは染色の選択性に関する

酸性官能基	酸性ムコ物質	Alcian blue染色液のpH
-COOH	シアロムチン ヒアルロン酸	pH1.0 (0.1N塩酸) pH2.5 (3%酢酸)
-SO ₄ H	スルホムチン コンドロイチン硫酸	+

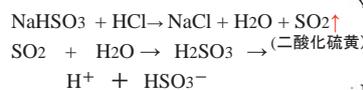
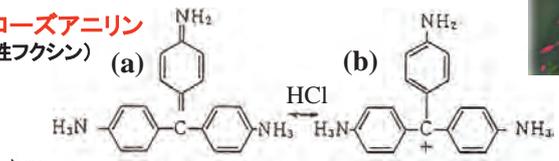


pH1.0では水素イオンH⁺濃度が非常に高く、カルボン酸COO⁻はイオン化できなくなり(COOH)、正(+)荷電のアルシアン青はCOOHを有するシアロムチンへは親和できない。

PAS反応(染色)/シッフ試薬の調製原料

PAS(Periodic Acid Schiff)反応(染色)(多糖類の染色)

パラローズアニリン(塩基性フクシン)



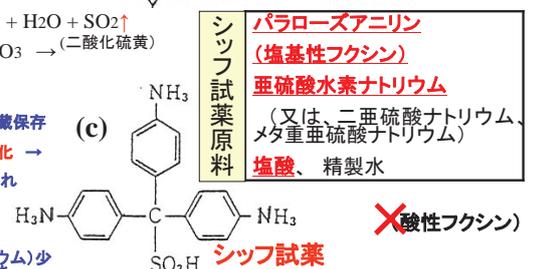
シッフ試薬保存: 通常は冷蔵保存

SO₂ガスの揮発や空気酸化 →

シッフ試薬の一部が酸化され

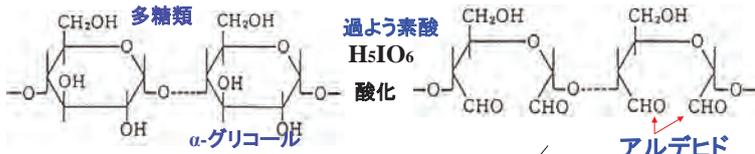
パラローズアニリンとなり、液がピンク色を呈す →

還元剤(亜硫酸水素ナトリウム)少量添加である程度再生可能



過よう素酸による多糖類の酸化とPAS反応

PAS(Periodic Acid Schiff)反応(染色)



PAS染色は、細胞内のα-グルコースを有するグリコーゲンや中性粘液(主成分:糖蛋白)などを染める。

中性粘液と酸性粘液を染め分けるさいの染色順序

Alcian blue・PAS二重染色

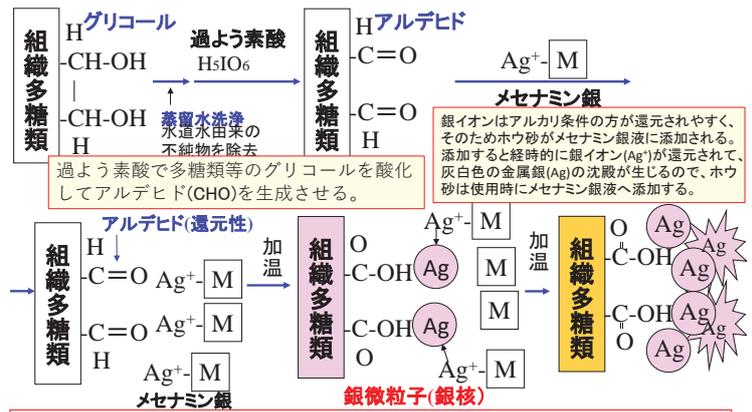
順序を逆にすると、PAS反応物へアルシアン青が重なるので、中性・酸性粘液の染め分けはできなくなる。

PAS陽性成分が赤紫色に発色

シッフ試薬



PAM(Periodic Acid Methenamine-Silver)染色の原理



生成したアルデヒドにより、メセナミン銀の銀イオン(Ag⁺)が還元され、金属銀(Ag)の微粒子(銀核)として多糖類の存在部位へ沈着する。さらに、加温下メセナミンが分解して生じるホルマリン(HCHO)により周りの銀イオン(Ag⁺)が還元されて生じる金属銀が、その銀微粒子(銀核)の上に沈着し、大きな銀粒子になり、発色する。

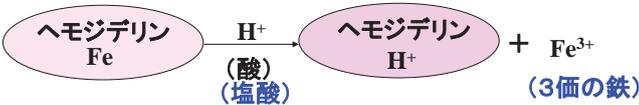
鉄(ベルリンブルー)染色

血色素(ヘモジデリン)の染色

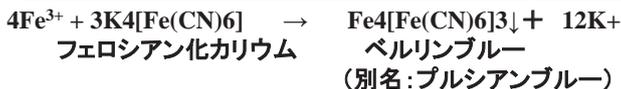
染色液の調製

- 2% **フェロシアン化カリウム** K₄[Fe(CN)₆]
- 1~2% **塩酸**

~~フェリシアン化カリ (3価鉄Fe³⁺)~~



(塩酸性にすると、ヘモジデリンから鉄がFe³⁺として遊離し、そのFe³⁺とフェロシアン化カリウムが反応)



鉄染色/染色対象生体鉄成分/ヘモグロビンは陰性

鉄イオンを含む生体成分	鉄イオンと蛋白質成分等の結合の強さと塩酸性による鉄イオンの遊離の有無	鉄染色
ヘモグロビン Hemoglobin	ヘムの化学構造中で鉄が強く結合し、塩酸性下でも鉄イオンとして遊離しない。 ヘムの化学構造	-
フェリチン Ferritin	鉄イオンと蛋白質の結合は弱く、塩酸性下鉄イオンが遊離する。フェリチンは水に溶解しやすく、染色の段階で拡散・溶出することが多い。	(±)
ヘモジデリン Hemosiderin	鉄イオンと蛋白質の結合は弱く、塩酸性下鉄イオンが遊離する。鉄染色では、主にヘモジデリンの鉄が染色対象となる。 	+

プルシアンブルー(Prussian blue)(紺青)とベルリンブルー

1704年 Diesbachがベルリン(独)で発見した青色顔料。発見地ドイツの旧名プロシアに由来して**プルシアンブルー**と呼ばれる。独語ではBerliner Brau(ベルリン青)(ベルリンブルー)という名称。



ベルリン青と葛飾北斎



顔料:水や溶媒に非溶解
染料:水や溶媒に溶解

葛飾北斎(1760-1849)

富嶽三十六景の「神奈川沖浪裏」などに顔料「ベルリン青」(輸入品)を使用。従来の天然の青色染料と異なり、色が鮮やかで、褪せにくい特長があった。当時、ベルリン藍がなまって、「ペロ藍」と呼ばれた。

労働安全衛生法

①有機溶媒中毒予防規則(有機則)

- キシレン、メタノール、イソプロピルアルコール、他
- 6ヶ月以内ごと、作業所のキシレン濃度測定義務
- 6ヶ月以内ごと、キシレン作業従事者は健診の義務 (尿中キシレン代謝物**メチル馬尿酸**の検査)

・作業環境の規定/局所排気設備の設置、作業主任者の選任、他

②特定化学物質等障害予防規則(特化則)(2014.11.1)

クロロホルムが発癌性のリスク→特化則第2類に分類

女性労働基準規則の改正(平成24年10月施行)

有機溶媒	キシレン	メタノール
作業環境許容濃度	50ppm	200ppm

毒物劇物取締法

医薬用外劇物(劇物)

- キシレン
- メタノール
- クロロホルム

細胞検査士養成講習会 呼吸器領域

東京医科大学 人体病理学分野
東京医科大学病院 病理診断科
松林 純

呼吸器系講義の概要

- 呼吸器系の発生学, 解剖学, 組織学
- 呼吸器系の病理検体の採取方法及び取扱い方(細胞診検体を中心に)
- 疾患各論

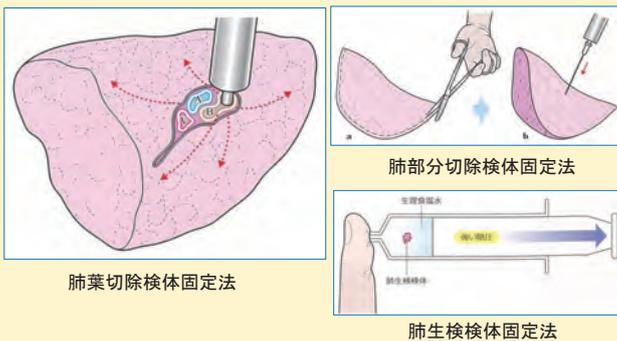
呼吸器系: 発生

- 胎生4週頃前腸の腹側に形成される内胚葉由来の突起=肺芽として始まる.
- 胎生6週頃に肺芽は2分岐し気管支芽ができ, 気管支系が形成される.
- 胎生8-9週頃に区域気管支の分岐が始まり, 肺の輪郭の形成もみられる. 肺胞の組織構築は未完成である.

呼吸器系: 解剖

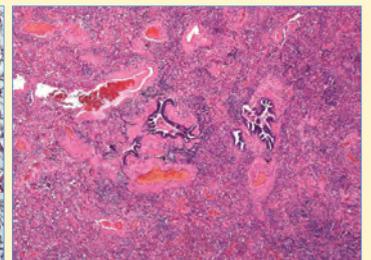
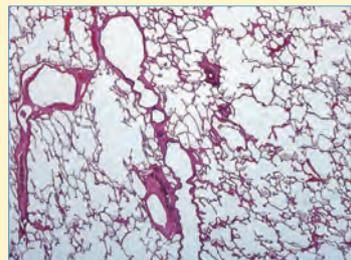


肺検体のホルマリン固定方法



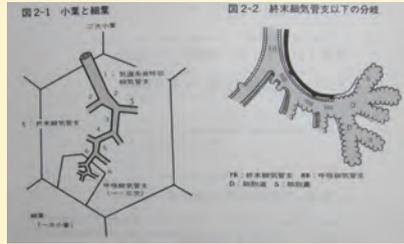
肺のホルマリン固定の良い例, 悪い例

- ホルマリンを十分に入れた状態で固定した肺
- ホルマリンを十分に注入せず固定した肺



呼吸器系: 解剖・組織

1. 大葉: 葉気管支
2. 区域: 区域支, 亜区域支
3. 小葉: 細気管支
4. 細葉: 呼吸細気管支



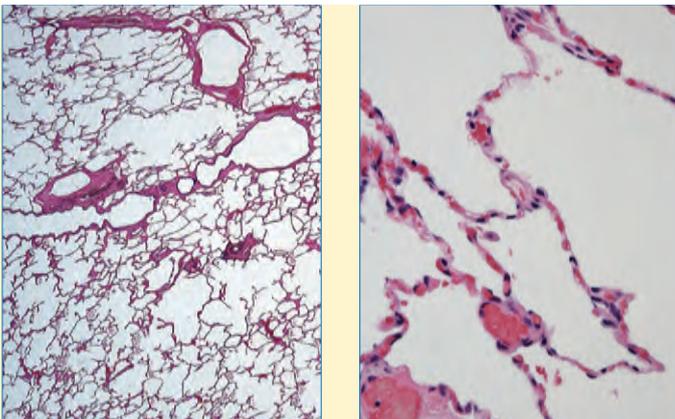
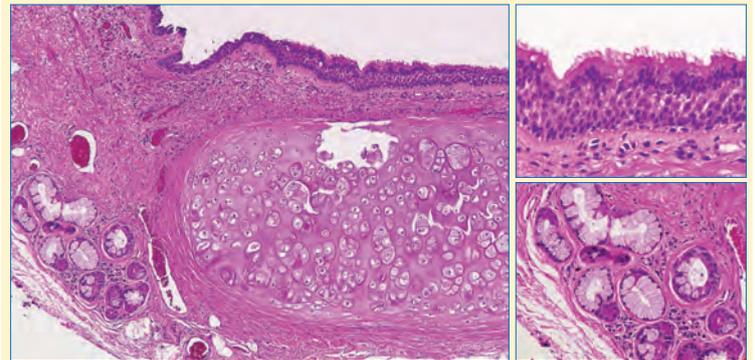
気道の解剖と主な呼吸器疾患の病変部位

気道	0	1	2	3	4	5-10	11-16	17	18	19	20	21	22	23
	小葉													
	細葉													
	呼吸細気管支													
	肺動脈													
	肺静脈													
区分	上気道	下気道 (導管)					small airway	中間 (移行) 領域			呼吸領域			
病変 (閉塞)	上気道炎	気管支喘息, 慢性気管支炎, 気管支腫瘍, 肺結核, 肺動脈炎					EBO, CF	びまん性気管支炎			肺炎, 気管支肺炎, 肺水腫, 肺萎縮, 肺線維化			
拡張		気管支拡張症, 気管支性囊腫						肺気腫症 (気管支中心型) 肺気腫性拡張 (肺萎縮)			肺気腫症 (汎小葉型, 葉状型) 老人肺			

TB: 終末細気管支, EBO: 閉塞性気管支細気管支炎, CF: cystic fibrosis (Walden 症例—遺伝的)

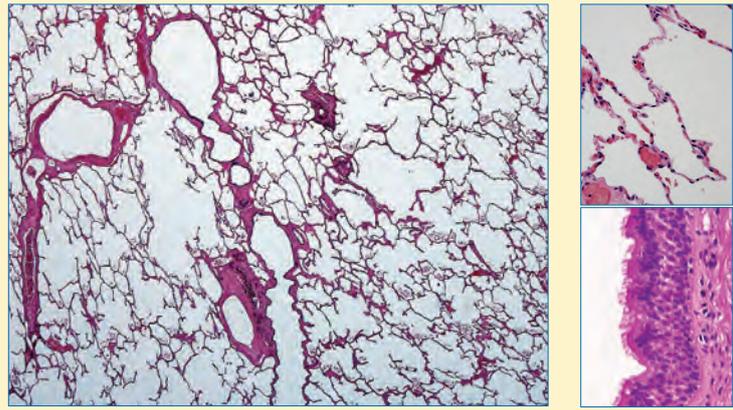
呼吸器系: 組織

- 気管支: 多列線毛上皮に被覆される. 杯細胞が介在する.
- 終末細気管支から呼吸細気管支の境界部には, 線毛を伴わない腺上皮細胞である, **Club細胞 (Clara) 細胞**が認められる.
- Club (Clara) 細胞は, **サーファクタントを産生**することで, 細気管支の表面張力を維持し, 細気管支の虚脱を防ぐ役割を担う.



肺の実質と間質

- 肺実質: “気道腔” + “肺胞上皮細胞” + “気管支上皮細胞”
- 肺間質: 肺胞隔壁, 気管支の上皮下の間質組織 (平滑筋, 軟骨, 血管やリンパ管や末梢神経を含む)



呼吸器領域の細胞診検体の採取法と対応する生検法 -細胞診ガイドライン-

- (A) 喀痰細胞診
(B) 直接採取法
- #1. 気管支擦過細胞診..... 経気管支肺生検(鉗子)
 - #2. 気管支洗浄細胞診
 - #3. 穿刺細胞診..... 針生検(穿刺針)
 - EBUS-TBNA
 - CTガイド下針生検
 - #4. 洗浄検体細胞診
 - #5. 捺印細胞診
 - #6. 胸腔洗浄細胞診
 - #7. 液状化検体細胞診
 - #8. 胸水細胞診

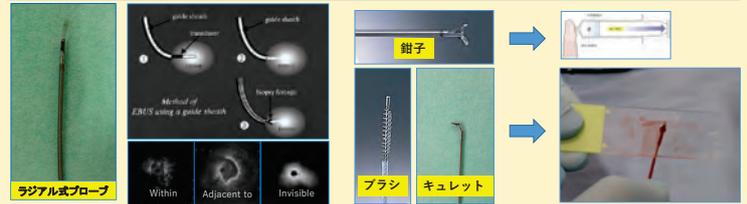
喀痰検査法 (喀痰細胞診)

▶ポストチューブ法による保存痰 (検診で用いる)

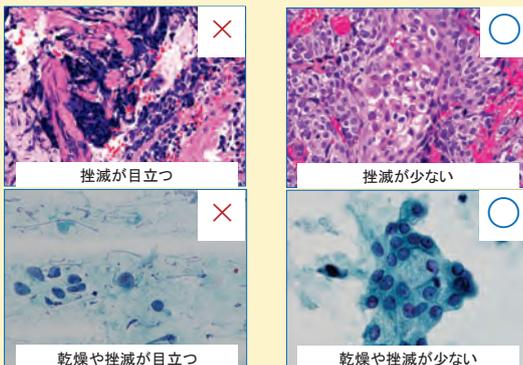
- ▶新鮮喀痰
- ▶粘液融解法による保存痰
- ▶ポストチューブ法による保存痰

TBLB 法(EBUS-Guide sheath 法)と気管支擦過細胞診

- ▶ TBLB 法(EBUS-Guide sheath 法)
- ▶ 肺末梢病変に対し仮想気管支鏡ナビゲーションシステムを併用し、気管支鏡下で超音波内視鏡下のガイドシース法(EBUS-Guide sheath 法)により生検する方法。
- ▶ 気管支擦過細胞診
- ▶ EBUS-Guide sheath 法により、ブラシ・キュレット(鋭匙)などを用いて、直接病巣部から細胞を採取する方法



TBLB 法(EBUS-Guide sheath 法)



超音波気管支鏡下経気管支針穿刺吸引法

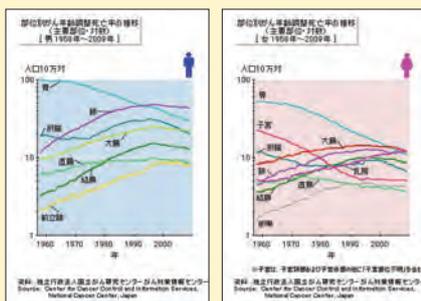
(Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: EBUS-TBNA)

超音波気管支鏡(先端部に超音波探触子が一体となった特殊な気管支鏡)のガイド下で、病変を確認しながら経気道的に病変部に針を穿刺し、細胞や組織を吸引採取する病理検査法



原発性肺癌

- 罹患者: 125000人/年
- 死亡者数: 75000人/年
- 好発年齢: 60歳以上
- 男女比: 2:1



原発性肺癌の組織学的分類

- **小細胞癌**
- **非小細胞癌**
 1. 扁平上皮癌
 2. 腺癌
 3. 大細胞癌
 4. 特殊型

呼吸器系疾患各論

- | | |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 異型扁平上皮 2. 扁平上皮癌 3. 腺癌 4. 大細胞癌 5. 多形癌 6. 神経内分泌腫瘍 <ul style="list-style-type: none"> (a)小細胞癌 (b)大細胞神経内分泌癌 (c)カルチノイド腫瘍 | <ol style="list-style-type: none"> 7. 唾液腺型腫瘍 <ul style="list-style-type: none"> (a) 粘表皮癌 (b) 腺様嚢胞癌 8. その他の腫瘍 <ul style="list-style-type: none"> (a) 過誤腫 (b) 硬化性肺胞上皮腫 9. 非腫瘍性疾患 <ul style="list-style-type: none"> (a) 真菌症 (b) ウイルス感染 |
|---|--|

異型扁平上皮

- #1. 軽度異型扁平上皮細胞
- #2. 中等度異型扁平上皮細胞
- #3. 高度異型扁平上皮細胞

肺がん検診における喀痰細胞診の判定基準と指導区分

- **判定区分A:** 喀痰中に組織球を認めない → 材料不適, 再検査
- **判定区分B:** 正常上皮細胞のみ, 基底細胞増生, **軽度異型扁平上皮細胞**, 線毛円柱上皮細胞 → 現在異常を認めない, 次回定期検査
- **判定区分C:** **中等度異型扁平上皮細胞**, 核の増大や濃染を伴う円柱上皮細胞 → **再塗抹または6か月以内の再検査**
- **判定区分D:** **高度異型扁平上皮細胞**または悪性腫瘍が疑われる細胞を認める → **直ちに精密検査**
- **判定区分E:** 悪性腫瘍細胞を認める → **直ちに精密検査**

肺がん検診における喀痰細胞診の判定基準と指導区分

- **異型細胞を拾い上げて再検査・追加検査・精査につなげる**ことが重要である.
- BかCか, CかDか, DかEかの判定で苦慮する場合は, **高いほうの判定を選ぶ**ほうが望ましい.

呼吸器系疾患各論

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 異型扁平上皮 2. 扁平上皮癌 3. 腺癌 4. 大細胞癌 5. 多形癌 6. 神経内分泌腫瘍 <ol style="list-style-type: none"> (a) 小細胞癌 (b) 大細胞神経内分泌癌 (c) カルチノイド腫瘍 | <ol style="list-style-type: none"> 7. 唾液腺型腫瘍 <ol style="list-style-type: none"> (a) 粘表皮癌 (b) 腺様嚢胞癌 8. その他の腫瘍 <ol style="list-style-type: none"> (a) 過誤腫 (b) 硬化性肺胞上皮腫 9. 非腫瘍性疾患 <ol style="list-style-type: none"> (a) 真菌症 (b) ウイルス感染 |
|--|--|

肺扁平上皮癌の臨床像

- 原発性肺癌のうち腺癌に次いで発生頻度の高い亜型。喫煙に関連する。圧倒的に男性に多く、M:F=10:1程度である。
- 典型例では中枢気管支に発生。中枢気管支が狭窄や閉塞し、閉塞性肺炎や無気肺を来すことが多い。
 - * 但し近年末梢発生症例が著しく増加（扁平上皮癌の70-80%を占める）。
- 八つ頭状の結節を形成。中心部に壊死や空洞を伴うことが多い。
 - * ときに結核症との鑑別が必要。

扁平上皮癌の肉眼像

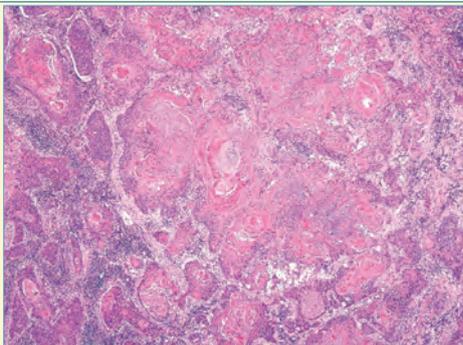


扁平上皮癌の組織学的特徴

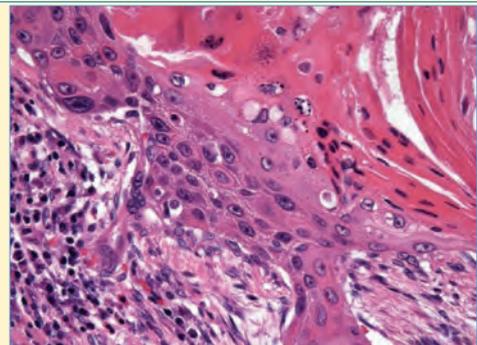
- (1) 角化
- (2) 癌真珠
- (3) 細胞間橋

* 上記の特徴が目立つ症例を角化型、目立たない症例を非角化型とする。

扁平上皮癌の組織像

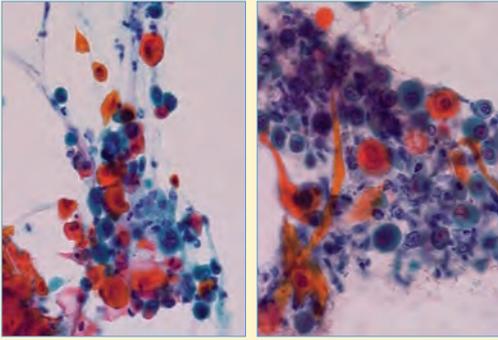


扁平上皮癌の組織像

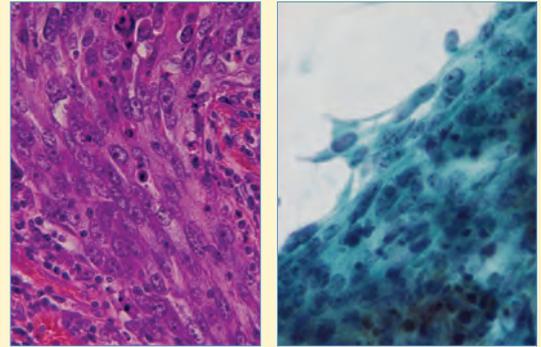


気管支擦過

角化型扁平上皮癌



非角化型扁平上皮癌



呼吸器系疾患各論

- | | |
|---------------|--------------|
| 1. 異型扁平上皮 | 7. 唾液腺型腫瘍 |
| 2. 扁平上皮癌 | (a) 粘表皮癌 |
| 3. 腺癌 | (b) 腺様嚢胞癌 |
| 4. 大細胞癌 | 8. その他の腫瘍 |
| 5. 多形癌 | (a) 過誤腫 |
| 6. 神経内分泌腫瘍 | (b) 硬化性肺胞上皮腫 |
| (a) 小細胞癌 | 9. 非腫瘍性疾患 |
| (b) 大細胞神経内分泌癌 | (a) 真菌症 |
| (c) カルチノイド腫瘍 | (b) ウイルス感染 |

肺腺癌の臨床像

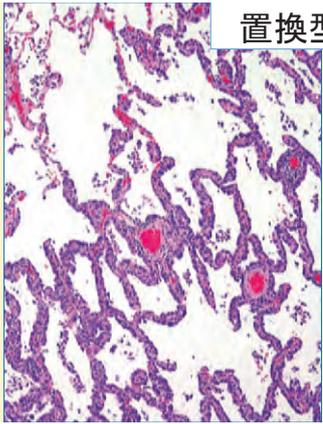
- 原発性肺癌で最も発生頻度の高い組織亜型.
- M:F=2:1程度で肺癌のほかの組織亜型と比較して女性の罹患者の割合が高い.
- 肺末梢に発生する症例が大部分を占める. 胸膜の嵌入を伴い、辺縁が毛羽立つ. しばしば胸膜への浸潤が認められ、癌性胸膜炎を併発することが少なくない. ときに癌性胸水を伴う.

肺腺癌の肉眼像

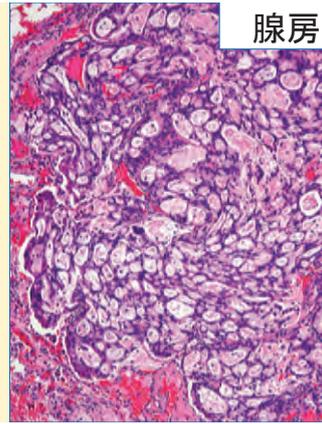
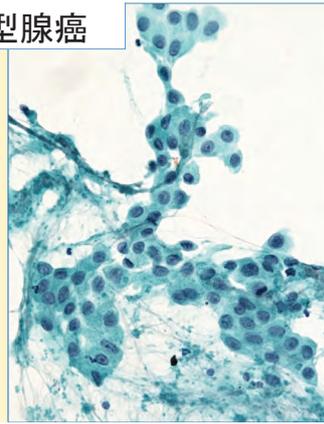


肺腺癌の組織学的分類(WHO分類第5版)

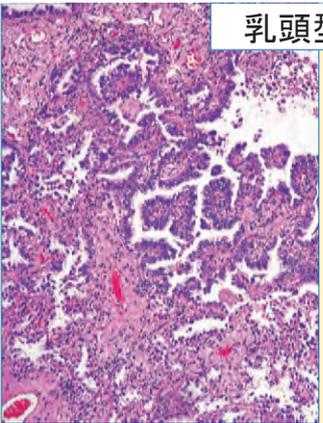
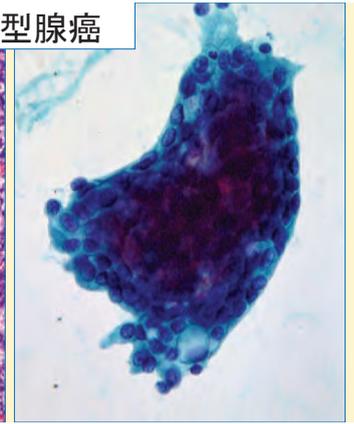
- 他臓器の癌と同様で、上皮内腺癌と浸潤性腺癌に大別される.
- 浸潤性腺癌は、非粘液性と粘液性に分類される.
- 非粘液性浸潤性腺癌は、置換型、腺房型、乳頭型、充実型、微小乳頭型に亜分類される. 病変内に複数の亜型を伴うことが多く、最も優勢な像を腫瘍型とする.
- 浸潤径が0.5cm以下かつ、病変全体径が3cm以下で、脈管侵襲や胸膜浸潤など病理学的浸潤因子がない場合は微少浸潤性腺癌とする.



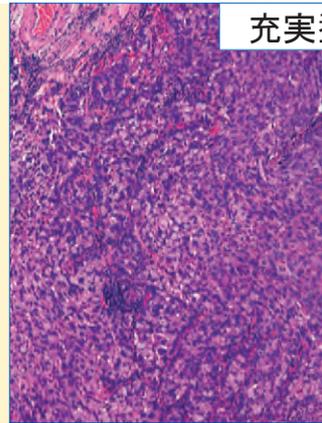
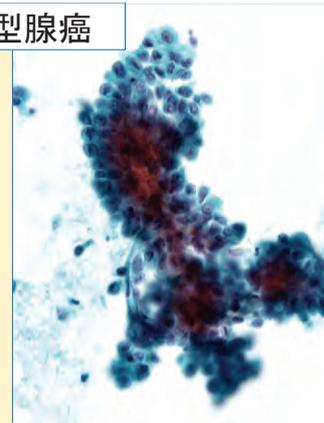
置換型腺癌



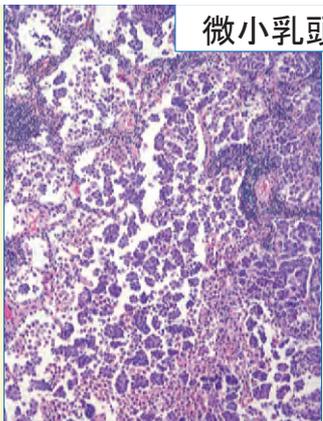
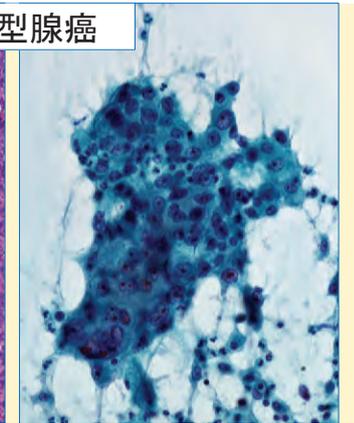
腺房型腺癌



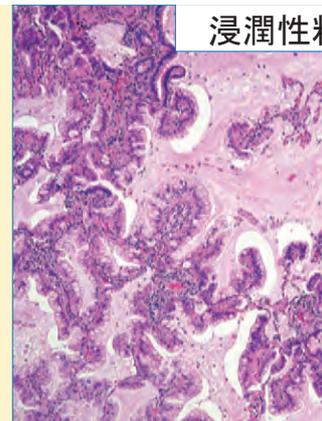
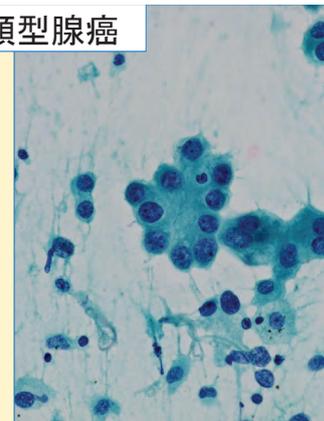
乳頭型腺癌



充實型腺癌



微小乳頭型腺癌



浸潤性粘液性腺癌



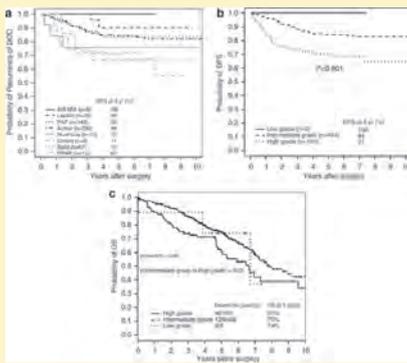
原発性肺腺癌の亜型の組織学的特徴

- **置換型腺癌**: 腫瘍細胞が肺胞壁に沿って、**肺胞置換性に増殖**する像が優位の腺癌。腫瘍細胞の密度は低く、重積傾向は目立たない。置換型腺癌と診断するには、0.5cmを超える浸潤部を認める、あるいは浸潤最大径が0.5cm以下であっても腫瘍全体径が3cmを超えることが必要である。
- **腺房型腺癌**: 腫瘍細胞が**管状、癒合管状、篩状**に増殖する像が優位の浸潤性腺癌。

原発性肺腺癌の亜型の組織学的特徴

- **乳頭型腺癌**: **線維血管間質を取り囲むように増殖**する像が優位の浸潤性腺癌。腫瘍細胞の重積傾向が強い。
- **充実型腺癌**: 腫瘍細胞が**充実胞巣状(シート状)、索状**あるいは**個細胞性に増殖**する像が優位の浸潤性腺癌。
- **微小乳頭型腺癌**: 腫瘍細胞が**花冠状**に配列し、中心に**線維血管間質を欠く腫瘍細胞塊**を形成し増殖する像が優位の浸潤性腺癌。

早期肺腺癌の組織亜型別の予後解析データ



- Low grade: 上皮内腺癌, 微小浸潤性腺癌
- Intermediate grade: 置換型腺癌, 腺房型腺癌, 乳頭型腺癌
- High grade: 充実型腺癌, 微小乳頭型腺癌

Modern Pathol.
2011;24(6): 653-664.

肺癌取扱い規約における腺癌の分類の変遷

肺癌取扱い規約第7版

(2010-2016)・・・WHO 3rd Ed.

- ・腺癌
 - 腺房型
 - 乳頭型
 - **混合型**
 - **細気管支肺胞上皮癌**
 - 粘液非産生性
 - 粘液産生性
 - 粘液産生・非産生混合型
 - 粘液産生充実型
 - 特殊型
 - その他

問題点

肺癌取扱い規約第8版

(2017-現在)・・・WHO 4th Ed.

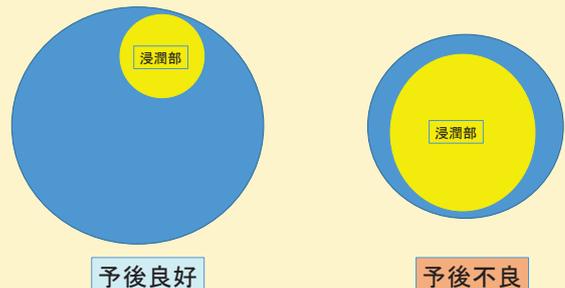
- ・**上皮内腺癌**
- ・**微小浸潤性腺癌**
- ・**浸潤性腺癌**
 - 置換型腺癌
 - 腺房型腺癌
 - 乳頭型腺癌
 - 微小乳頭型腺癌
 - 充実型腺癌
- ・特殊型
 - 浸潤性粘液性腺癌
 - その他

予後を反映した分類

CTにおける小型肺腺癌のパターン



腫瘍径・浸潤径と予後との関係性



腺癌と扁平上皮癌の細胞学的な鑑別

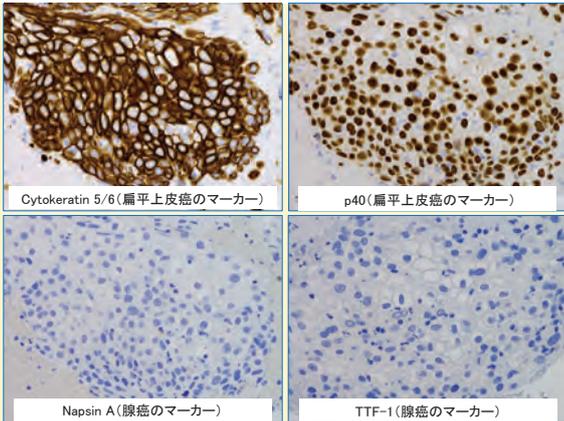
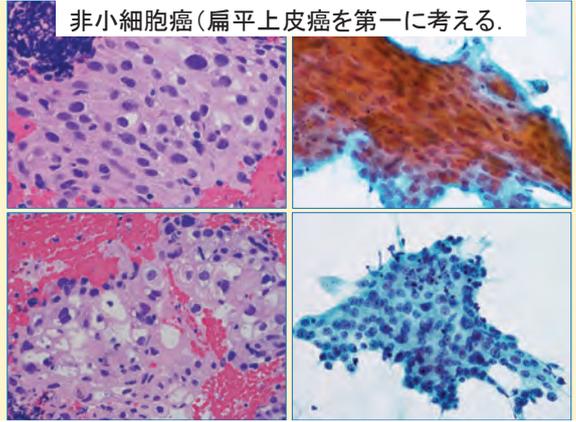
腺癌

- ✓ 細胞集塊の辺縁が円滑(丸みがある)
- ✓ 細胞集塊内に腺腔様配列
- ✓ 細胞境界は不明瞭, 細胞質は淡明・泡沫状
- ✓ 核は偏在性, クロマチンは細顆粒状

扁平上皮癌

- ✓ 細胞集塊の辺縁は, 細胞質の突起が目立つ(ギザギザ)
- ✓ 核の長軸にそった流れのある配列
- ✓ 細胞境界は明瞭, 細胞質は厚みがある
- ✓ 核は中心性, クロマチンは粗顆粒状

非小細胞癌(扁平上皮癌を第一に考える)



呼吸器系疾患各論

- | | |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 異型扁平上皮 2. 扁平上皮癌 3. 腺癌 4. 大細胞癌 5. 多形癌 6. 神経内分泌腫瘍 (a) 小細胞癌 (b) 大細胞神経内分泌癌 (c) カルチノイド腫瘍 | <ol style="list-style-type: none"> 7. 唾液腺型腫瘍 (a) 粘表皮癌 (b) 腺様嚢胞癌 8. その他の腫瘍 (a) 過誤腫 (b) 硬化性肺胞上皮腫 9. 非腫瘍性疾患 (a) 真菌症 (b) ウイルス感染 |
|---|--|

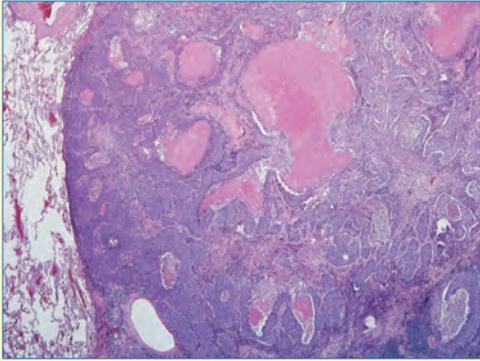
大細胞癌

- 形態及び免疫組織化学の形質として, 扁平上皮癌, 腺癌, 神経内分泌癌への分化を示さない未分化な悪性上皮性腫瘍.
- 切除検体で腫瘍全体を把握したうえで診断する必要がある. 細胞診などの生検検体では診断できない.
- 末梢発生例が多く, 境界明瞭な腫瘍を形成し, 中心に壊死を伴うことが多い.

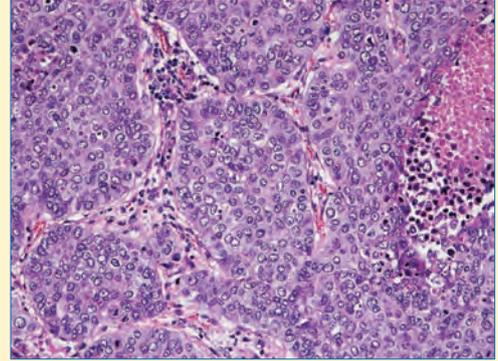
大細胞癌



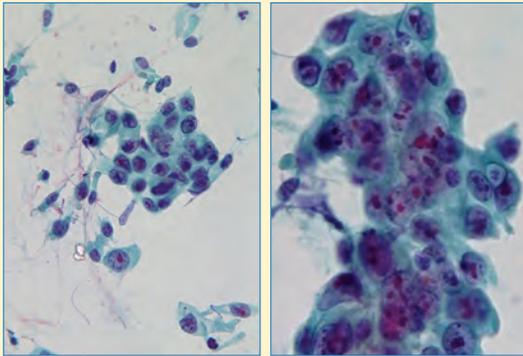
大細胞癌



大細胞癌



大細胞癌



呼吸器系疾患各論

- | | |
|---------------|--------------|
| 1. 異型扁平上皮 | 7. 唾液腺型腫瘍 |
| 2. 扁平上皮癌 | (a) 粘表皮癌 |
| 3. 腺癌 | (b) 腺様嚢胞癌 |
| 4. 大細胞癌 | 8. その他の腫瘍 |
| 5. 多形癌 | (a) 過誤腫 |
| 6. 神経内分泌腫瘍 | (b) 硬化性肺胞上皮腫 |
| (a) 小細胞癌 | 9. 非腫瘍性疾患 |
| (b) 大細胞神経内分泌癌 | (a) 真菌症 |
| (c) カルチノイド腫瘍 | (b) ウイルス感染 |

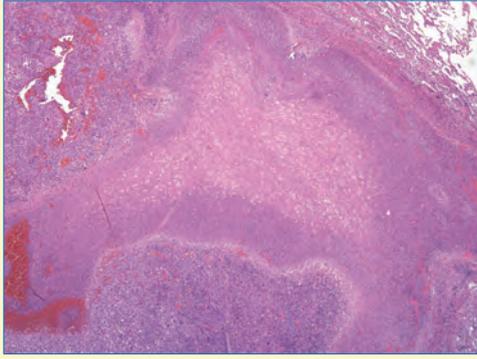
多形癌

- “肉腫様成分を伴う非常に分化の低い非小細胞癌”で、肺癌取扱い規約第8版では、肉腫様癌の一亜型に位置付けられている。
- 1. “紡錘細胞あるいは巨細胞を含む扁平上皮癌，腺癌，未分化非小細胞癌”，もしくは2. “紡錘細胞と巨細胞のみからなる癌”である。多形性に富む腫瘍細胞（紡錘細胞及び巨細胞）が腫瘍全体の10%以上を占める腫瘍とされている。
- 肉眼的には膨隆状に発育し肺の末梢に大きな腫瘍を形成し、壊死を伴うことが多い。
- 組織学的に血管侵襲が目立つ症例が多く、遠隔転移を来とし、予後が著しく不良である。

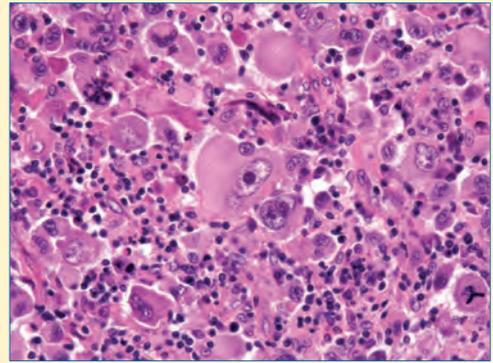
多形癌



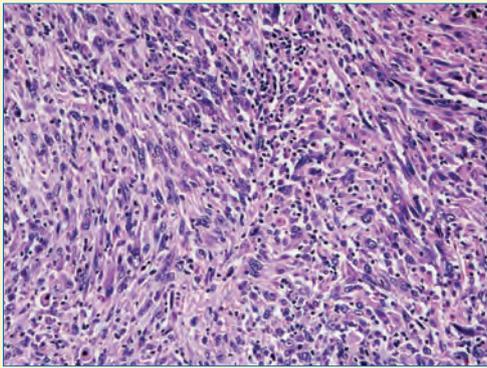
多形癌



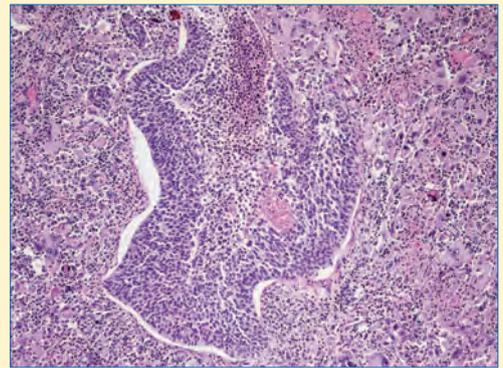
多形癌



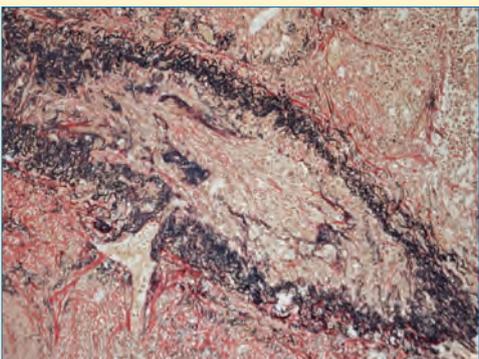
多形癌



多形癌

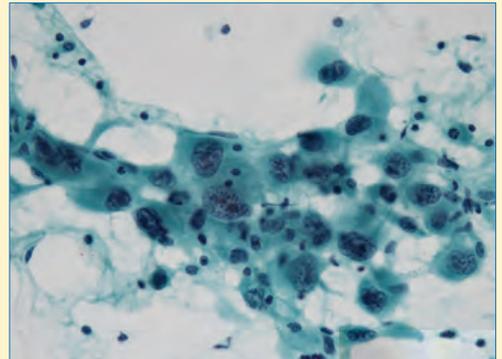


多形癌

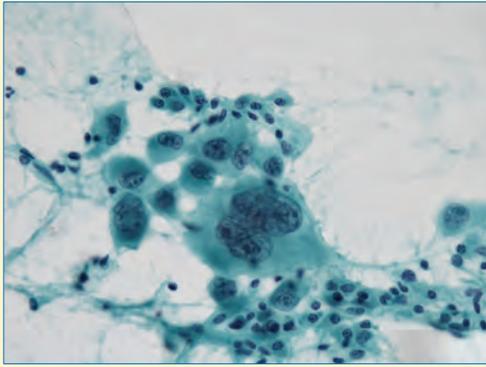


EVG染色

多形癌



多形癌



呼吸器系疾患各論

1. 異型扁平上皮
2. 扁平上皮癌
3. 腺癌
4. 大細胞癌
5. 多形癌
6. **神経内分泌腫瘍**
 - (a) 小細胞癌
 - (b) 大細胞神経内分泌癌
 - (c) カルチノイド腫瘍
7. 唾液腺型腫瘍
 - (a) 粘表皮癌
 - (b) 腺様嚢胞癌
8. その他の腫瘍
 - (a) 過誤腫
 - (b) 硬化性肺胞上皮腫
9. 非腫瘍性疾患
 - (a) 真菌症
 - (b) ウイルス感染

神経内分泌腫瘍

神経内分泌腫瘍

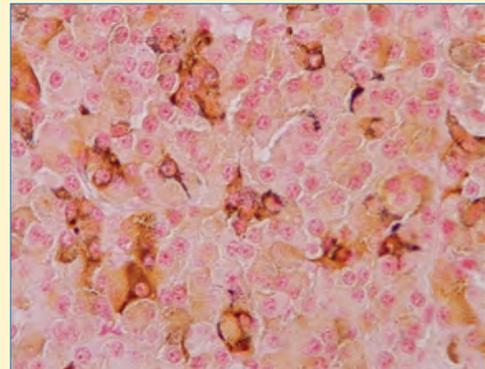
- (a) 小細胞癌
- (b) 大細胞神経内分泌癌
- (c) カルチノイド腫瘍
 - (1) 定型カルチノイド
 - (2) 異型カルチノイド

➤ 神経内分泌形態

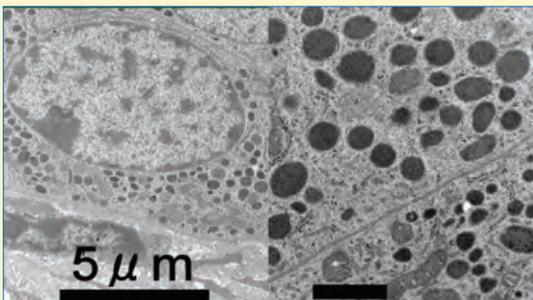
➤ 神経内分泌分化

- ✓ グリメリウス染色による好銀性顆粒の検索
- ✓ 電子顕微鏡による神経内分泌顆粒の確認
- ✓ 免疫組織化学的検索

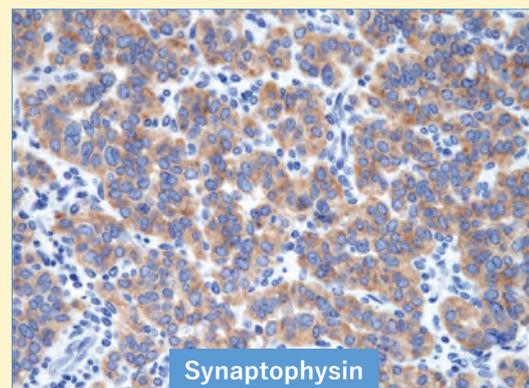
グリメリウス染色



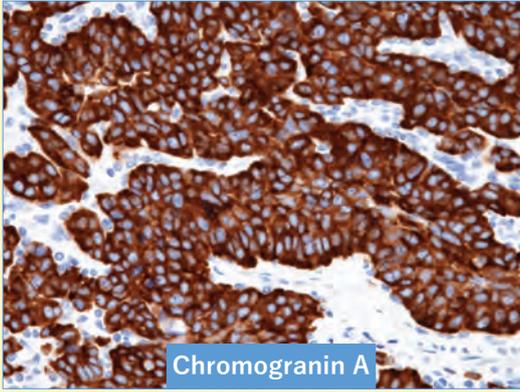
電子顕微鏡による神経内分泌顆粒の確認



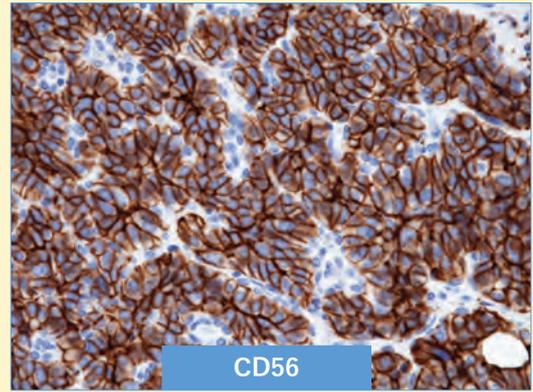
二重の限界膜に囲まれた径100~300nmの神経内分泌顆粒



Synaptophysin



Chromogranin A



CD56

呼吸器系疾患各論

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 異型扁平上皮 2. 扁平上皮癌 3. 腺癌 4. 大細胞癌 5. 多形癌 6. 神経内分泌腫瘍 <ul style="list-style-type: none"> (a) 小細胞癌 (b) 大細胞神経内分泌癌 (c) カルチノイド腫瘍 | <ol style="list-style-type: none"> 7. 唾液腺型腫瘍 <ul style="list-style-type: none"> (a) 粘表皮癌 (b) 腺様嚢胞癌 8. その他の腫瘍 <ul style="list-style-type: none"> (a) 過誤腫 (b) 硬化性肺胞上皮腫 9. 非腫瘍性疾患 <ul style="list-style-type: none"> (a) 真菌症 (b) ウイルス感染 |
|--|--|

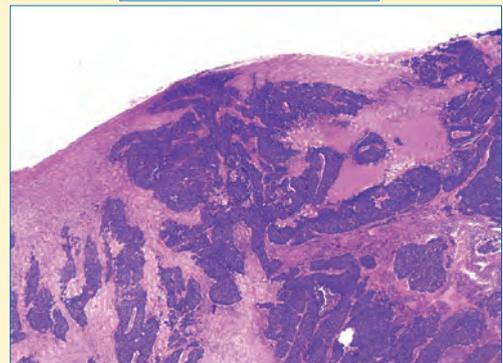
小細胞癌

- 肺癌取扱い規約第8版で、**神経内分泌腫瘍**の1亜型に分類された高悪性度の上皮性腫瘍(高悪性度の癌腫)。
- **喫煙**との関連が強く、男性例が多い。
- **中枢気管支より発生する症例が多く**、早期からリンパ節転移や遠隔転移をきたす。中枢気管支で粘膜下を這うように増殖することが多い。縦隔リンパ節転移巣と一塊となり**縦隔型肺癌**の像を呈することが多い。
- 遠隔転移を来す症例が多く、しばしば肺、脳、骨、肝、副腎に転移する。

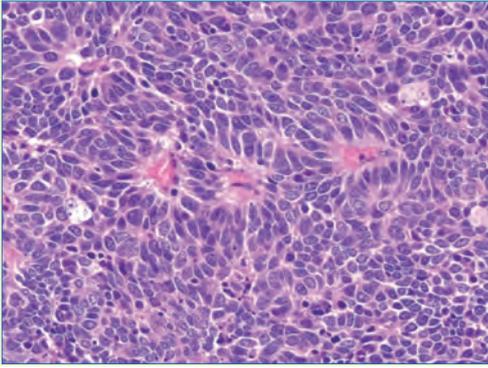
小細胞癌(末梢発生例)



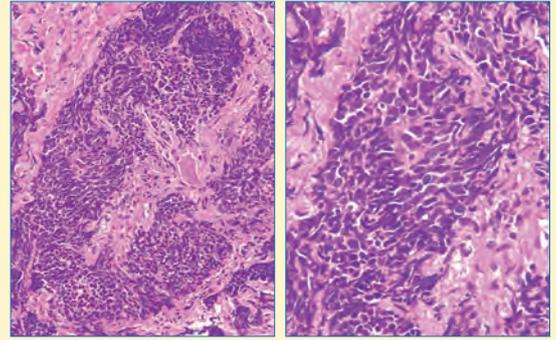
小細胞癌



小細胞癌

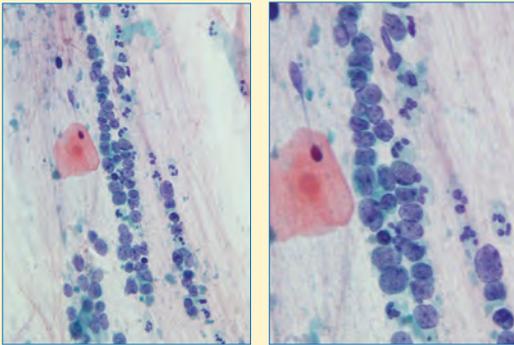


小細胞癌



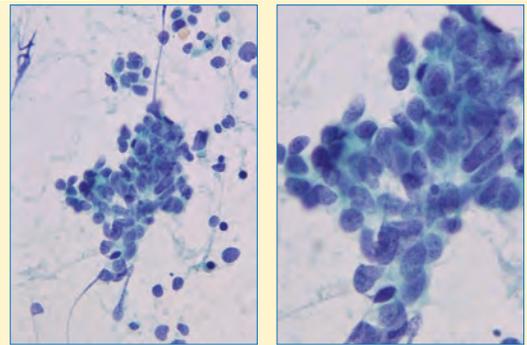
喀痰

小細胞癌



気管支擦過

小細胞癌



小細胞癌の組織学的特徴

- (1) ロゼット形成, 木目込み状配列を特徴として充実性に増殖し, 壊死が目立つ.
- (2) 小型から中型程度の核を有し, N/C比が非常に高い.
→ 裸核状細胞.
- (3) 核のクロマチンが高度に増量している.
- (4) 核小体が目立たない.
- (5) 神経内分泌への分化を示す.
- (6) 核分裂像が多い (2mm²あたり10個を超える)
→ 増殖能が非常に高い.

呼吸器系疾患各論

1. 異型扁平上皮
2. 扁平上皮癌
3. 腺癌
4. 大細胞癌
5. 多形癌
6. **神経内分泌腫瘍**
 - (a) 小細胞癌
 - (b) **大細胞神経内分泌癌**
 - (c) カルチノイド腫瘍
7. 唾液腺型腫瘍
 - (a) 粘表皮癌
 - (b) 腺様嚢胞癌
8. その他の腫瘍
 - (a) 過誤腫
 - (b) 硬化性肺胞上皮腫
9. 非腫瘍性疾患
 - (a) 真菌症
 - (b) ウイルス感染

大細胞神経内分泌癌

➤ 神経内分泌への分化を示唆する組織学的特徴を有し、免疫組織化学的にも神経内分泌への分化を示す、高悪性度の上皮性腫瘍。

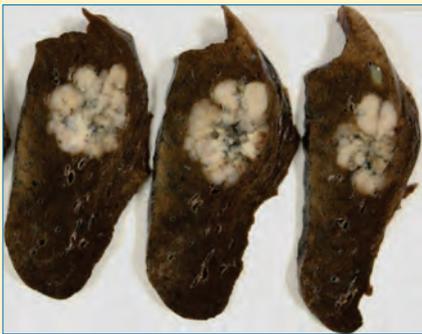
➤ 男性発生例が大部分を占める。好発年齢は60歳代後半である。喫煙との関連がある。末梢の境界明瞭な腫瘍であることが多い。

大細胞神経内分泌癌の組織学的特徴

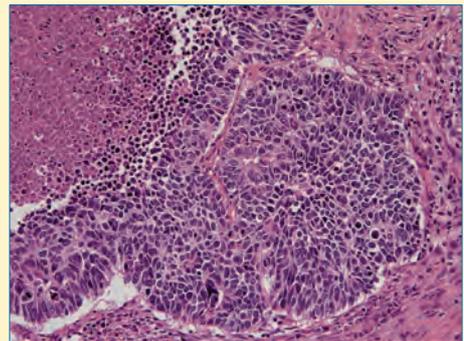
➤ 大型の腫瘍細胞が、典型例では類器官様構造 (Organoid structure)、ロゼット状構造をとる。腫瘍胞巣の辺縁には核の柵状配列 (Nuclear palisading pattern) が認められる。→ 神経内分泌形態。

➤ 小細胞癌と比較して、腫瘍細胞は核小体が目立ち、大型の核を有しており、細胞質が豊富である。核分裂像が多い (核分裂像が2mm²あたり10個を超える)。ほぼ全例で壊死が認められる。

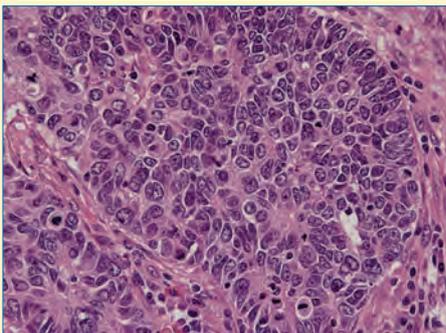
大細胞神経内分泌癌



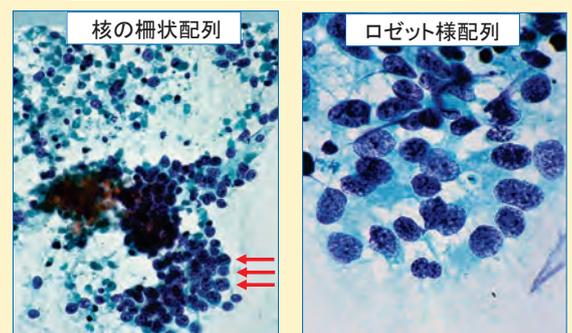
大細胞神経内分泌癌



大細胞神経内分泌癌



大細胞神経内分泌癌



呼吸器系疾患各論

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 異型扁平上皮 2. 扁平上皮癌 3. 腺癌 4. 大細胞癌 5. 多形癌 6. 神経内分泌腫瘍 <ul style="list-style-type: none"> (a) 小細胞癌 (b) 大細胞神経内分泌癌 (c) カルチノイド腫瘍 | <ol style="list-style-type: none"> 7. 唾液腺型腫瘍 <ul style="list-style-type: none"> (a) 粘表皮癌 (b) 腺様嚢胞癌 8. その他の腫瘍 <ul style="list-style-type: none"> (a) 過誤腫 (b) 硬化性肺胞上皮腫 9. 非腫瘍性疾患 <ul style="list-style-type: none"> (a) 真菌症 (b) ウイルス感染 |
|--|--|

カルチノイド腫瘍

- 神経内分泌の分化を示す低悪性度上皮性腫瘍である。喫煙との明らかな関連はない。ACTHやADHなどのホルモン分泌を伴うことがある。遠隔転移例が散見される。
- 主気管支、区域気管支から発生することが多く、気管支内に突出する表面平滑なポリープ状の腫瘍を形成する。末梢に発生する肺内腫瘍形成型もある。

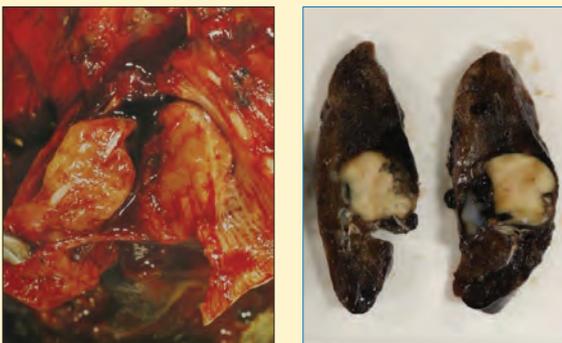
カルチノイド腫瘍の組織学的特徴

- 組織学的に、定型カルチノイドと異型カルチノイドに分けられる。
- 腫瘍細胞は豊富な血管網の周囲に索状、リボン状配列を示し増殖する。充実胞巣状、シート状を呈することもある。ときに明瞭なロゼット構造をみる。
- 腫瘍細胞の核は小型で均一であり、クロマチンが微細顆粒状で核小体は目立たない。細胞質は好酸性あるいは両染性で顆粒状を呈する。

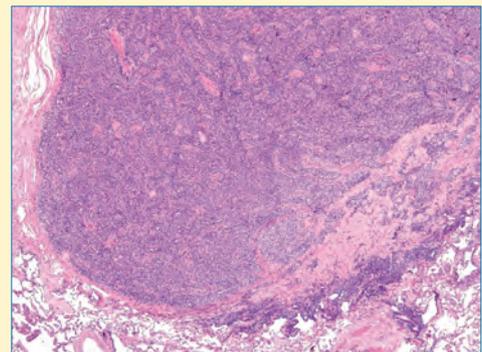
カルチノイド腫瘍の組織学的特徴

- 定型カルチノイドでは、核分裂像が少なく、2mm²あたり1個までで、壊死は認められない。
- 異型カルチノイドは、定型カルチノイドと組織構築は同様であるが、定型カルチノイドと比較して核分裂像が多く(2mm²あたり2~10個まで)、あるいは壊死が認められる。

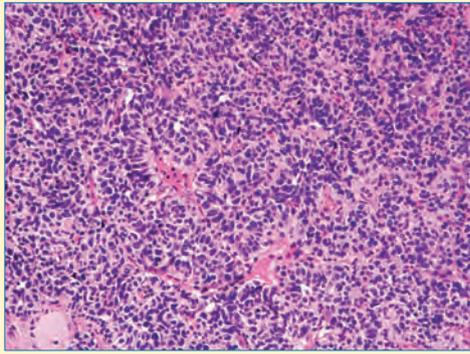
定型カルチノイド



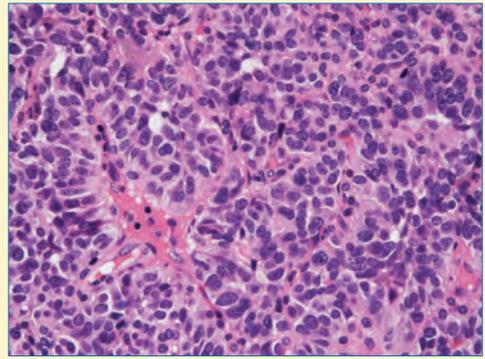
定型カルチノイド



定型カルチノイド

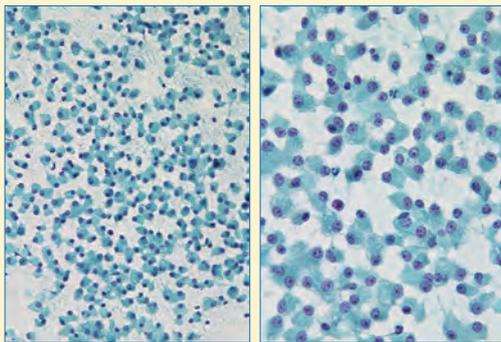


定型カルチノイド

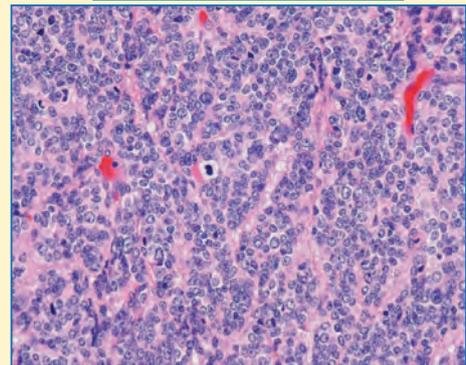


腫瘍断面捺印

定型カルチノイド

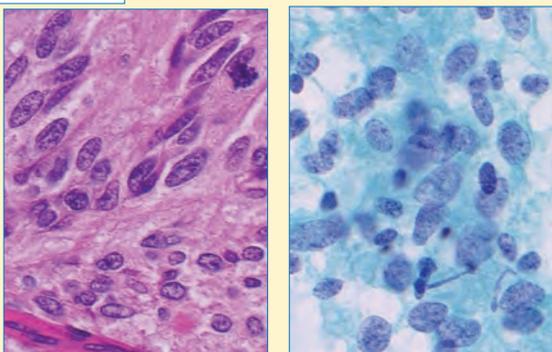


異型カルチノイド



腫瘍断面擦過

異型カルチノイド



神経内分泌腫瘍の診断基準

- **定型カルチノイド**: 2mm²あたり核分裂像が2個未満. 凝固壊死なし.
- **異型カルチノイド**: 2mm²あたり核分裂像が2個以上10個以下ないしは凝固壊死が認められる.
- **大細胞神経内分泌癌**: 2mm²あたり核分裂像が11個以上.
- **小細胞癌**: 2mm²あたり核分裂像が11個以上.

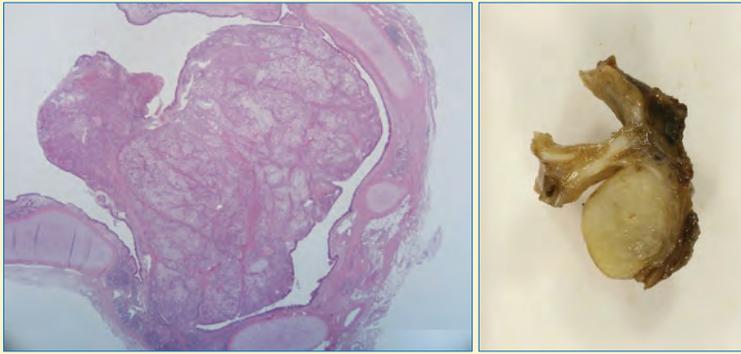
呼吸器系疾患各論

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 異型扁平上皮 2. 扁平上皮癌 3. 腺癌 4. 大細胞癌 5. 多形癌 6. 神経内分泌腫瘍 <ul style="list-style-type: none"> (a) 小細胞癌 (b) 大細胞神経内分泌癌 (c) カルチノイド腫瘍 | <ol style="list-style-type: none"> 7. 唾液腺型腫瘍 <ul style="list-style-type: none"> (a) 粘表皮癌 (b) 腺様嚢胞癌 8. その他の腫瘍 <ul style="list-style-type: none"> (a) 過誤腫 (b) 硬化性肺胞上皮腫 9. 非腫瘍性疾患 <ul style="list-style-type: none"> (a) 真菌症 (b) ウイルス感染 |
|--|--|

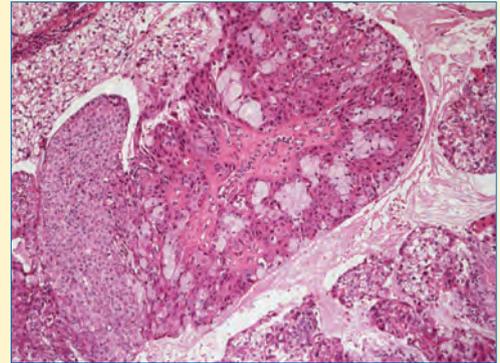
粘表皮癌

- 扁平上皮細胞, 粘液産生細胞および両者の中間型の細胞から構成された悪性上皮性腫瘍で, 同名の唾液腺腫瘍と同様の組織学的特徴を示しており, 唾液腺型腫瘍に属する.
- 中枢気管支に好発するため, 典型例では末梢に閉塞性肺炎や無気肺を伴う. 気管発生は稀である.

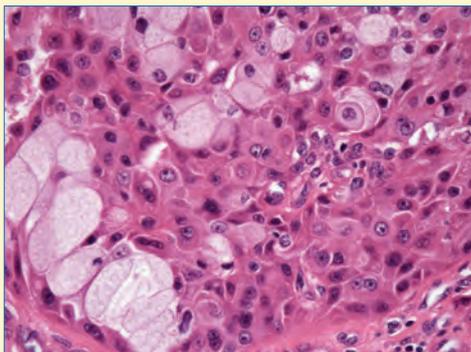
粘表皮癌



粘表皮癌

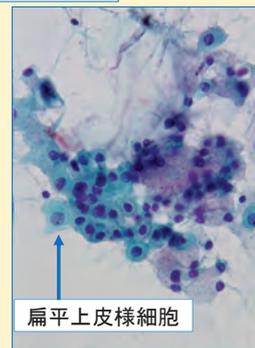


粘表皮癌

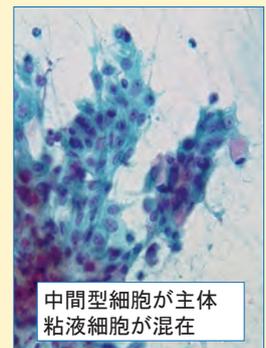


腫瘍断面捺印

粘表皮癌



扁平上皮様細胞



中間型細胞が主体
粘液細胞が混在

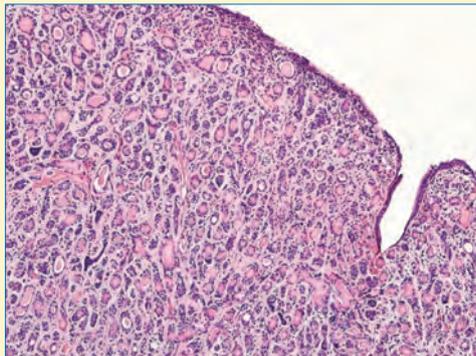
呼吸器系疾患各論

1. 異型扁平上皮
2. 扁平上皮癌
3. 腺癌
4. 大細胞癌
5. 多形癌
6. 神経内分泌腫瘍
(a)小細胞癌
(b)大細胞神経内分泌癌
(c)カルチノイド腫瘍
7. 唾液腺型腫瘍
(a)粘表皮癌
(b)腺様嚢胞癌
8. その他の腫瘍
(a)過誤腫
(b)硬化性肺胞上皮腫
9. 非腫瘍性疾患
(a)真菌症
(b)ウイルス感染

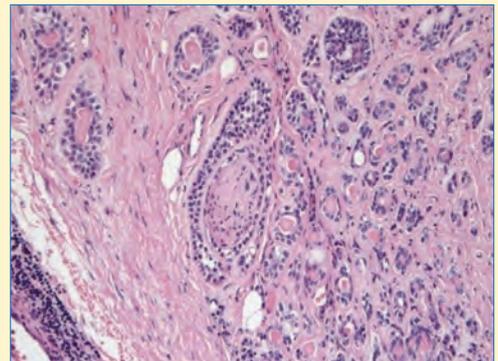
腺様嚢胞癌

- 導管上皮様腫瘍細胞と筋上皮様腫瘍細胞から構成され、管状、篩状、充実性構造を呈する2相性を伴い増殖する上皮性悪性腫瘍である。同名の唾液腺腫瘍と同様の組織学的特徴を示しており、唾液腺型腫瘍に属する。
- 中枢気管支や気管に好発し、気管癌の中では扁平上皮癌に次いで多い。腫瘍の神経周囲浸潤が高頻度で認められる。

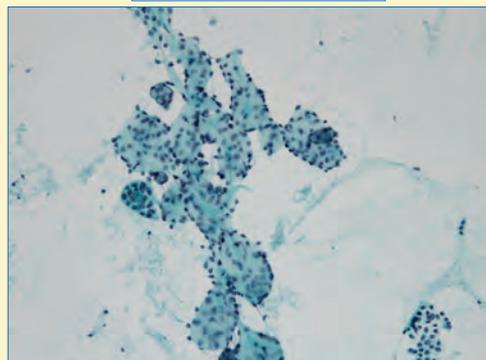
腺様嚢胞癌



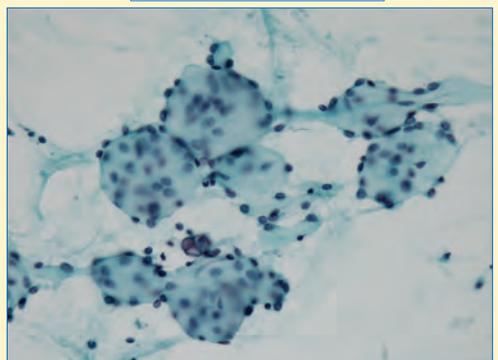
腺様嚢胞癌



腺様嚢胞癌



腺様嚢胞癌



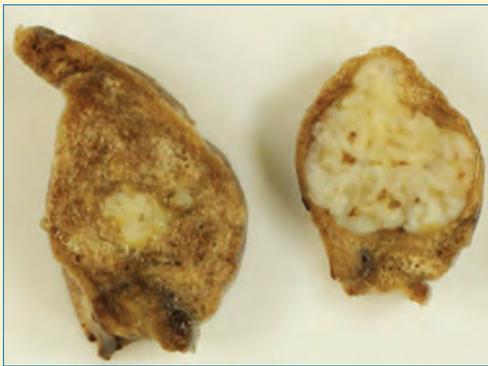
呼吸器系疾患各論

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 異型扁平上皮 2. 扁平上皮癌 3. 腺癌 4. 大細胞癌 5. 多形癌 6. 神経内分泌腫瘍 <ul style="list-style-type: none"> (a) 小細胞癌 (b) 大細胞神経内分泌癌 (c) カルチノイド腫瘍 | <ol style="list-style-type: none"> 7. 唾液腺型腫瘍 <ul style="list-style-type: none"> (a) 粘表皮癌 (b) 腺様嚢胞癌 8. その他の腫瘍 <ul style="list-style-type: none"> (a) 過誤腫 (b) 硬化性肺胞上皮腫 9. 非腫瘍性疾患 <ul style="list-style-type: none"> (a) 真菌症 (b) ウイルス感染 |
|--|--|

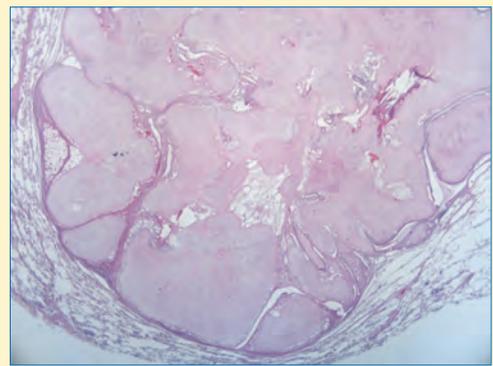
過誤腫

- 大型の正常気管支構成成分が局所的に増殖して腫瘤を形成した良性病変で、気管支構成成分の異常な混合が特徴である。
- 中年期以降の男性に多い。無症状であることがほとんどで、検診で境界明瞭な腫瘤陰影として発見される。
- 組織学的には軟骨、脂肪、平滑筋などの間葉成分が腫瘤の主たる部分を構成し、表層には肺胞上皮や気管支上皮が覆う。

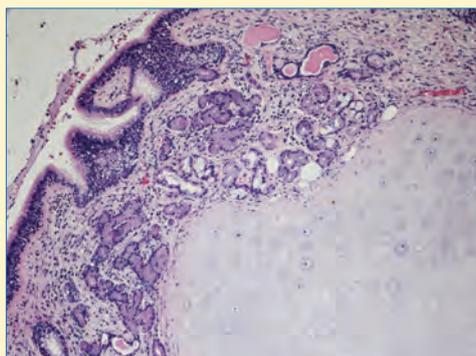
過誤腫



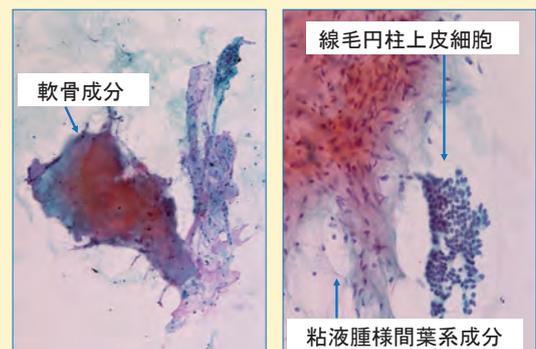
過誤腫



過誤腫



過誤腫



呼吸器系疾患各論

1. 異型扁平上皮
2. 扁平上皮癌
3. 腺癌
4. 大細胞癌
5. 多形癌
6. 神経内分泌腫瘍
(a)小細胞癌
(b)大細胞神経内分泌癌
(c)カルチノイド腫瘍
7. 唾液腺型腫瘍
(a)粘表皮癌
(b)腺様嚢胞癌
8. その他の腫瘍
(a)過誤腫
(b)硬化性肺胞上皮腫
9. 非腫瘍性疾患
(a)真菌症
(b)ウイルス感染

硬化性肺胞上皮腫

- Liebowらにより1956年に初めて報告された、**血管腫様の肉眼像や組織像を呈する、末梢に発生する肺胞上皮由来の上皮性腫瘍**。報告当初は肉眼像や組織像から**硬化性血管腫**と呼ばれてきたが、現在は、**硬化性肺胞上皮腫**という**腺腫に相当する概念**に位置付けられている。
- ほとんどが**女性に発症**し、平均年齢は40歳代である。

硬化性肺胞上皮腫

- 自覚症状はなく、検診で**末梢肺に境界明瞭な腫瘤**として偶然に発見されることが多いが、まれに血痰、咳嗽、胸痛を認める。
- 肉眼的に境界明瞭な球状の腫瘤で平均のサイズはおよそ3cm大である。
- 断面は白色、黄白色、赤色など多彩で、**血管腫様の肉眼像**を呈する。

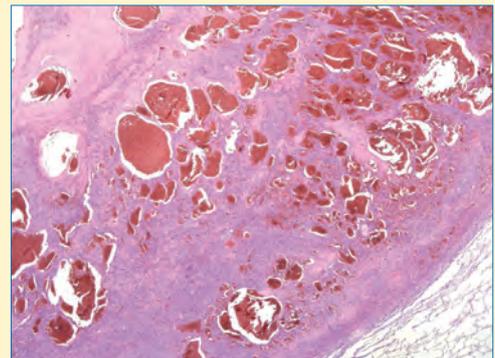
硬化性肺胞上皮腫

- 組織学的には**充実性、乳頭状、硬化性、出血性の4つのパターン**が特徴的で、多くの症例でこれらのうちいくつかのパターンが混在し多彩である。
- 組織学的には、**肺原発の腺癌との鑑別を要する**。
- ほとんどが**良性の経過**をとるが、ごく稀に多発する症例や肺内リンパ節転移陽性症例が認められる。

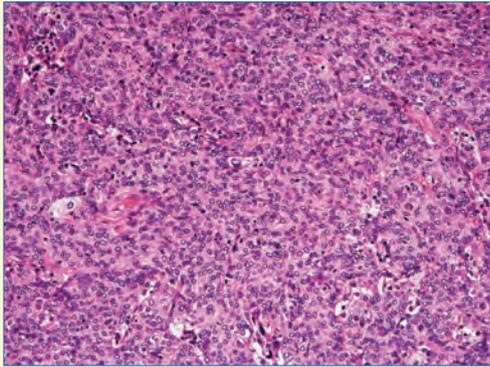
硬化性肺胞上皮腫



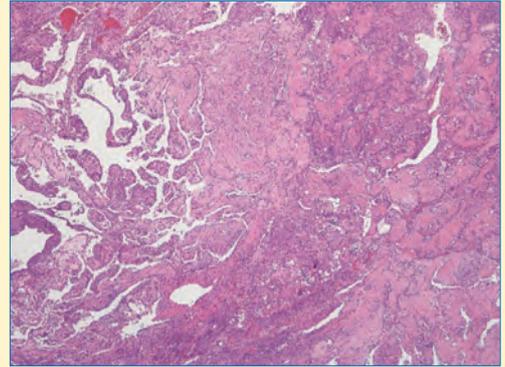
硬化性肺胞上皮腫



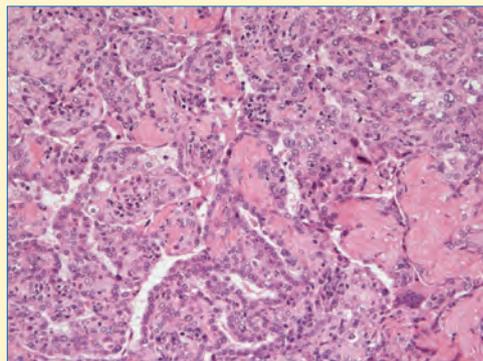
硬化性肺胞上皮腫



硬化性肺胞上皮腫

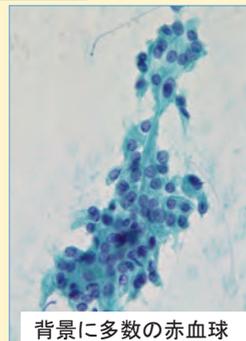


硬化性肺胞上皮腫

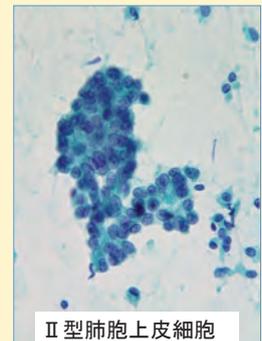


腫瘍断面擦過

硬化性肺胞上皮腫



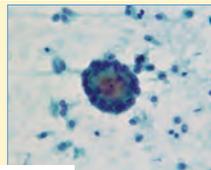
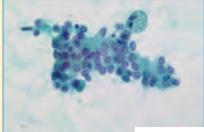
背景に多数の赤血球



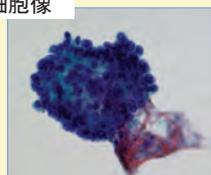
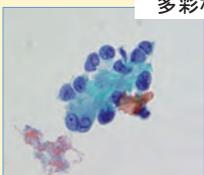
II型肺胞上皮細胞

硬化性肺胞上皮腫

ヘモジデリン貪食組織球



多彩な細胞像



呼吸器系疾患各論

1. 異型扁平上皮
2. 扁平上皮癌
3. 腺癌
4. 大細胞癌
5. 多形癌
6. 神経内分泌腫瘍
 - (a) 小細胞癌
 - (b) 大細胞神経内分泌癌
 - (c) カルチノイド腫瘍
7. 唾液腺型腫瘍
 - (a) 粘表皮癌
 - (b) 腺様嚢胞癌
8. その他の腫瘍
 - (a) 過誤腫
 - (b) 硬化性肺胞上皮腫
9. 非腫瘍性疾患
 - (a) 真菌症
 - (b) ウイルス感染

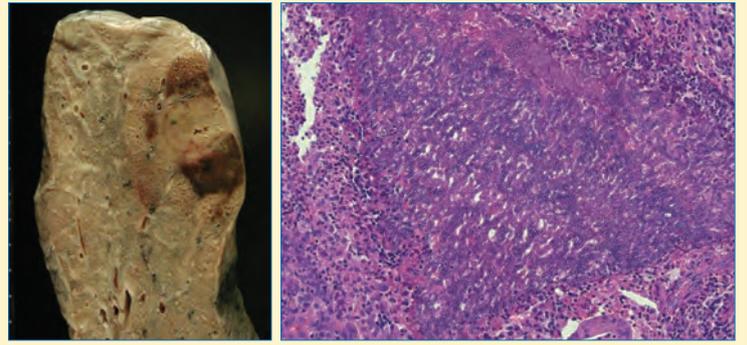
真菌性肺炎

➤ 血管侵襲性に増殖し、出血性肉芽腫あるいは膿瘍を形成する。

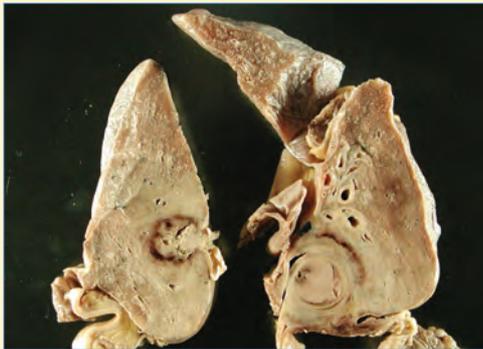
➤ 代表的な原因菌：

- ✓ アスペルギルス
- ✓ ムーコル
- ✓ カンジダ
- ✓ クリプトコッカス など

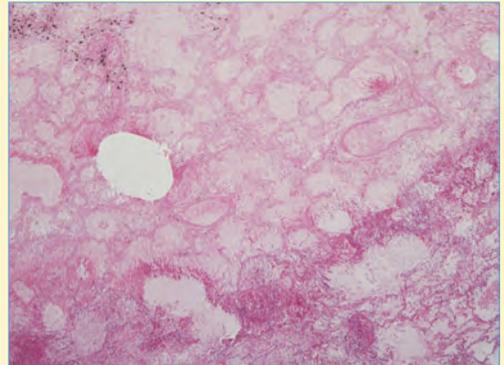
真菌性肺炎



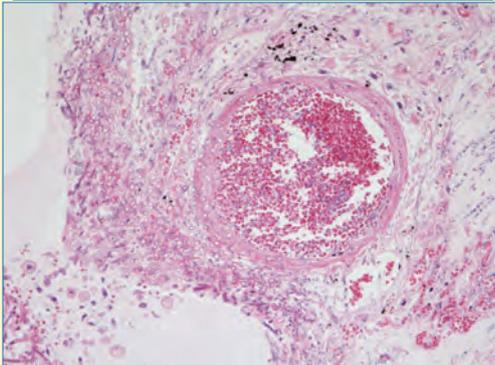
真菌性膿瘍



ムーコル感染による出血性病変

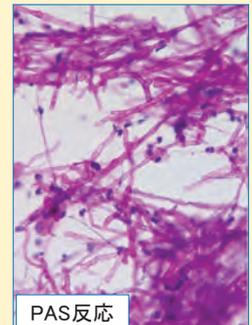
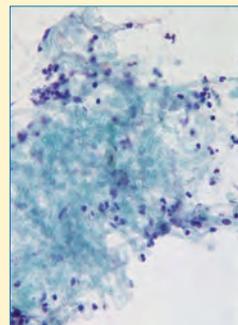


ムーコル感染による出血性病変



気管支擦過

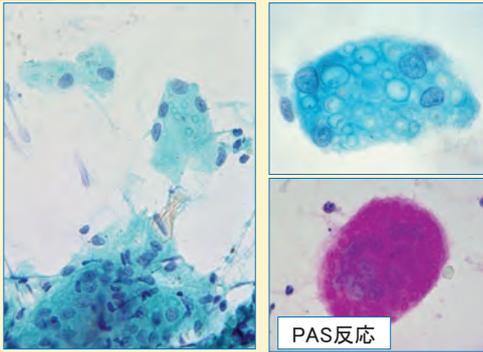
肺アスペルギルス症



PAS反応

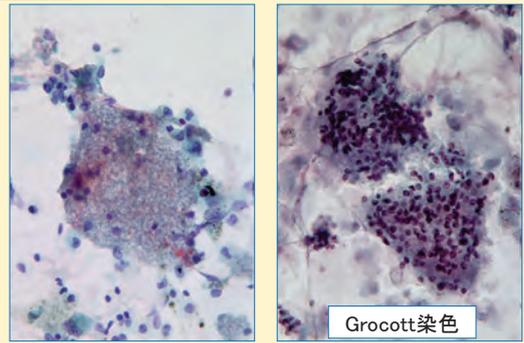
気管支擦過

肺クリプトコッカス症



気管支洗淨

ニューモシスティス肺炎

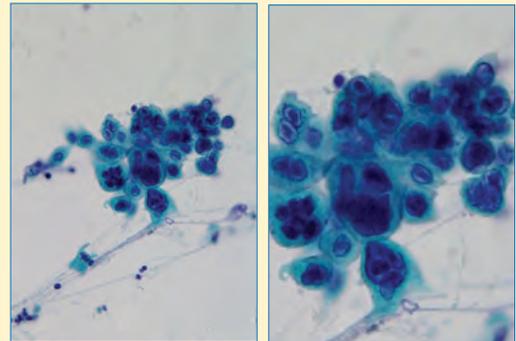


呼吸器系疾患各論

- | | |
|---------------|--------------|
| 1. 異型扁平上皮 | 7. 唾液腺型腫瘍 |
| 2. 扁平上皮癌 | (a) 粘表皮癌 |
| 3. 腺癌 | (b) 腺様嚢胞癌 |
| 4. 大細胞癌 | 8. その他の腫瘍 |
| 5. 多形癌 | (a) 過誤腫 |
| 6. 神経内分泌腫瘍 | (b) 硬化性肺胞上皮腫 |
| (a) 小細胞癌 | 9. 非腫瘍性疾患 |
| (b) 大細胞神経内分泌癌 | (a) 真菌症 |
| (c) カルチノイド腫瘍 | (b) ウイルス感染 |

気管支洗淨

ウイルス感染



第133回細胞検査士養成講習会

消化器 「食道・胃・大腸」

公益財団法人がん研究会
有明病院病理部／がん研究所病理部

河内 洋

本日の内容

1. 食道：臓器の特徴と、腫瘍の臨床病理学的特徴
2. 胃：臓器の特徴と、腫瘍の臨床病理学的特徴
3. 大腸：臓器の特徴と、腫瘍の臨床病理学的特徴
4. 臓器横断の事項①：神経内分泌腫瘍
5. 臓器横断の事項②：消化管粘膜下腫瘍
6. 臓器横断の事項③：遺伝性腫瘍症候群

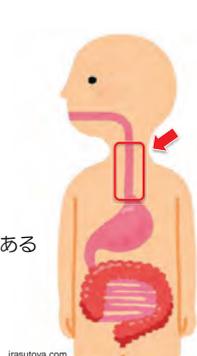
本日の内容

1. 食道：臓器の特徴と、腫瘍の臨床病理学的特徴
2. 胃：臓器の特徴と、腫瘍の臨床病理学的特徴
3. 大腸：臓器の特徴と、腫瘍の臨床病理学的特徴
4. 臓器横断の事項①：神経内分泌腫瘍
5. 臓器横断の事項②：消化管粘膜下腫瘍
6. 臓器横断の事項③：遺伝性腫瘍症候群

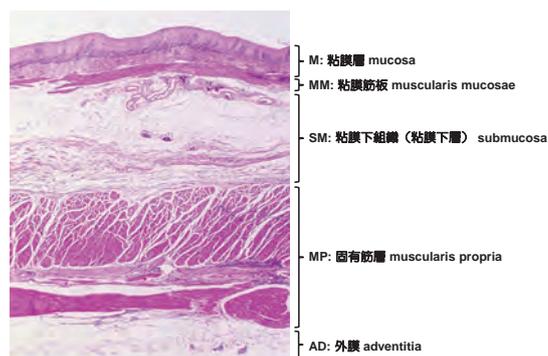
食道

食道の解剖学的特徴

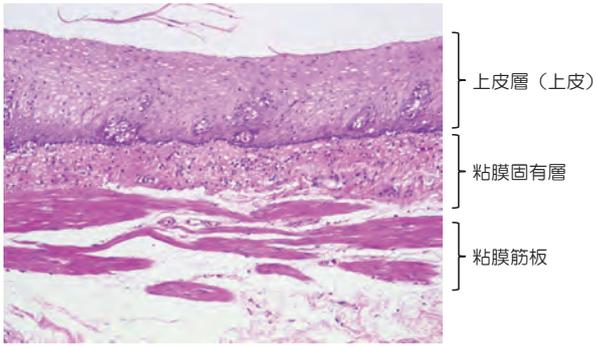
- 咽頭と胃の間に位置する管状の臓器
- おおよそ25cm程度の長さ
- 頸部食道、胸部食道、腹部食道に区分される
- 胸部食道は後縦隔を下行する
- 原則漿膜はない（外膜と呼ばれる結合組織がある）
- ①食道入口部、②大動脈弓部、③食道裂孔部で生理的狭窄がある
①には上部食道括約筋（輪状咽頭筋）、
③には下部食道括約筋がある
- 蠕動運動により食物を胃に送る



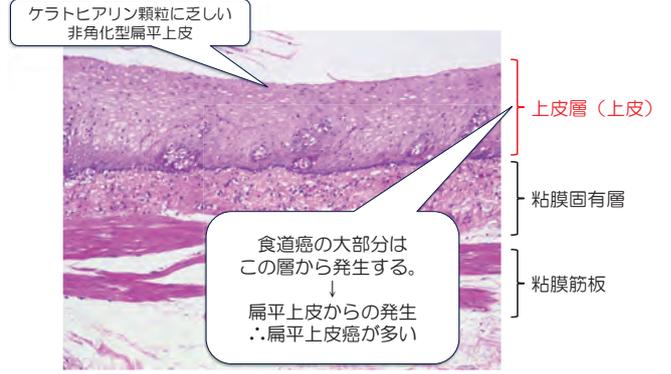
食道壁の構造（組織標本）



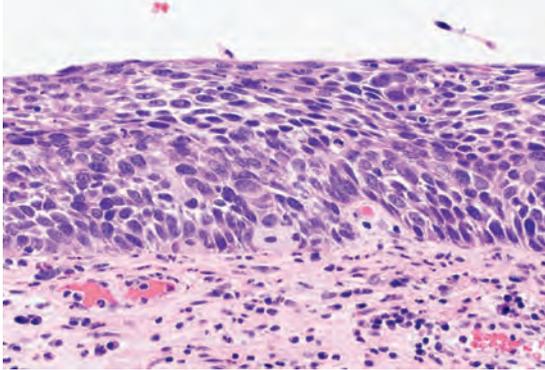
食道の粘膜層



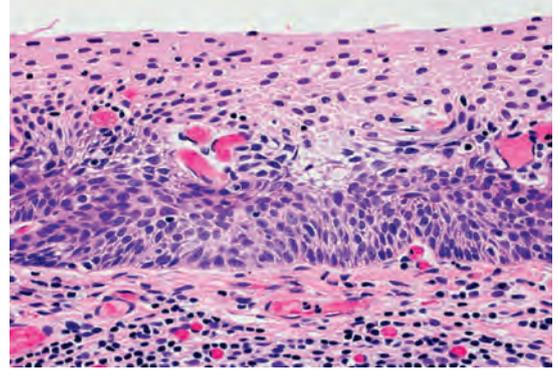
食道の粘膜層



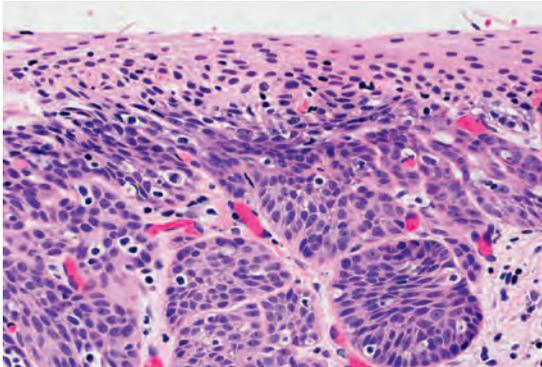
食道扁平上皮癌 (上皮内癌)



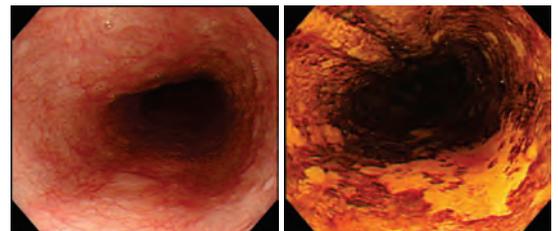
食道扁平上皮癌・・・表層分化型 上皮内成分



食道扁平上皮癌・・・表層分化型の粘膜固有層浸潤



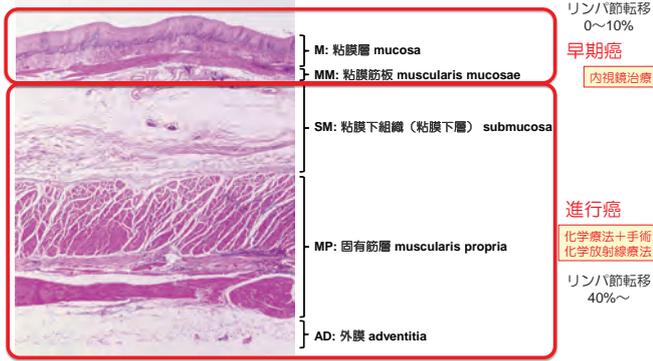
範囲診断のgold standard = ヨード染色



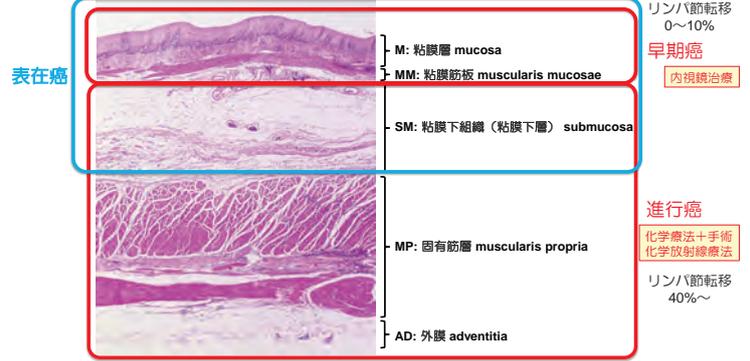
通常内視鏡

ヨード染色
 (ルゴール染色)

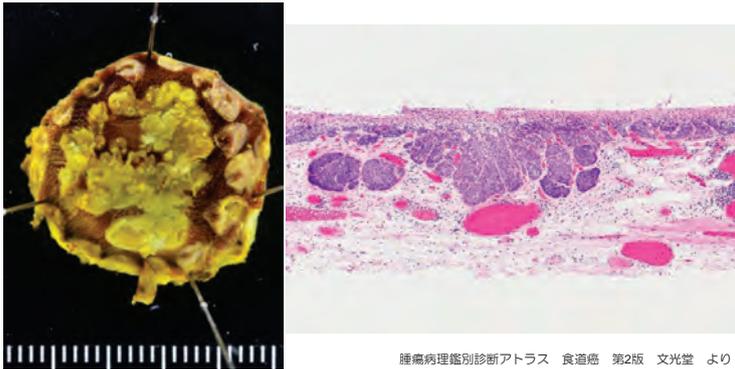
食道壁の構造 (組織標本)



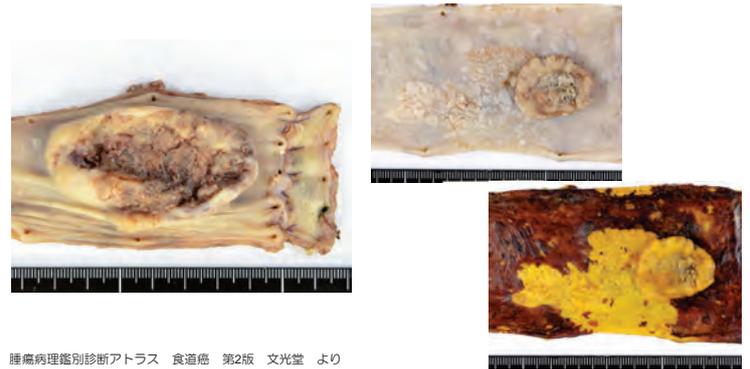
食道壁の構造 (組織標本)



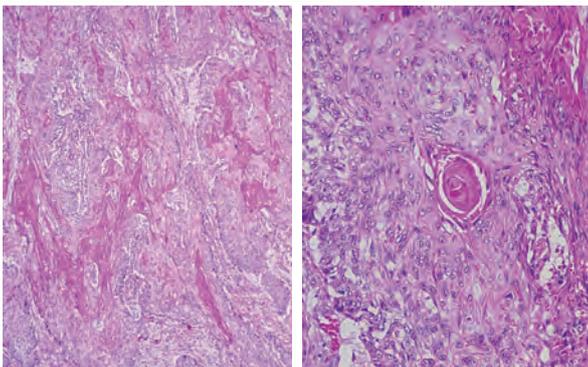
食道扁平上皮癌・内視鏡治療検体



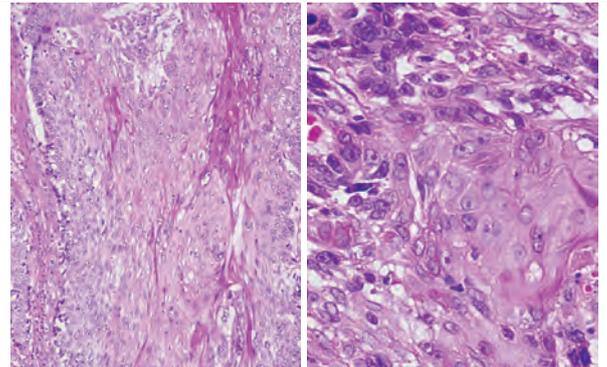
食道扁平上皮癌・手術切除検体



食道扁平上皮癌・進行癌組織像



食道扁平上皮癌・進行癌組織像



食道癌の疫学（統計）

- 食道癌死亡者数は、悪性新生物死亡者数の約3%であり、胃癌や大腸癌よりは少ない
- 男性では第8位、女性では第12位
- 男女比は約4：1
- 本邦の食道癌の大部分は扁平上皮癌であるが、欧米（特に北米）では半数近くが逆流性食道炎により発生するBarrett食道を母地とする腺癌
本邦でもBarrett食道由来の腺癌は漸増傾向

食道扁平上皮癌の危険因子

1. 喫煙
2. アルコール摂取

危険率

喫煙者(紙巻きタバコ20本以上/1日)で・・・ **5倍**

飲酒者(日本酒3合以上/1日)で・・・・・・ **1.8倍**

喫煙かつ飲酒者では・・・・・・・・・・・・ **4.0倍以上！！**

食道扁平上皮癌とアルコール

アルコール脱水素酵素(alcohol dehydrogenase, ADH)により酸化されたアセトアルデヒドを代謝するアルデヒド脱水素酵素(aldehyde dehydrogenase, ALDH)の検討で、

「食道癌は主要代謝酵素である**ALDH2**の欠損者に多い」

ことが判明し、アセトアルデヒドの代謝遅延との関連性が示唆されている

ALDH2と日本人

日本人においては、約40%でALDH2の変異型遺伝子であるALDH2*2が存在し、酵素機能が欠損していることがわかった

ALDH2*2は白人、黒人にはみられず、**東洋人特有の変異型遺伝子**であり、遺伝子型には正常型、ヘテロ欠損型、ホモ欠損型が存在する。

日本人における比率はそれぞれ50%、40%、10%。

ヘテロ欠損型を持つ飲酒常習者の場合、食道癌オッズ比は12倍。

→**飲むと顔が赤くなるタイプのひと（フラッシュャー）**

アルコールよりも、その代謝産物であるアセトアルデヒドの蓄積が食道癌発生に密接な繋がりをもち可能性が高いといえ、日本における食道癌発生の大きな要因となっていると考えられる。



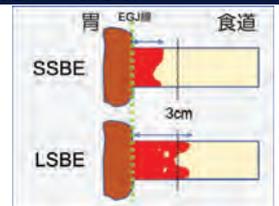
バレット食道およびバレット食道腺癌 Barrett's esophagus and adenocarcinoma

- ★バレット食道（Barrett's esophagus, BE）とは、
 - 胃食道逆流症（逆流性食道炎）の結果生じる病態
 - 扁平上皮領域が円柱上皮領域に置き換わる
 - 円柱上皮粘膜には、噴門腺粘膜、胃底腺粘膜、腸上皮化生粘膜（特殊円柱上皮）がある
 - 腺癌発生のリスク状態 → バレット食道腺癌が発生
 - バレット粘膜の長さや上皮の種類により発癌リスクに差がある
(発癌リスク：LSBE>SSBE、腸上皮化生>噴門腺・胃底腺)
- ★食道に発生する腺癌の多くはバレット食道由来
稀に、異所性胃粘膜などからの発癌もある

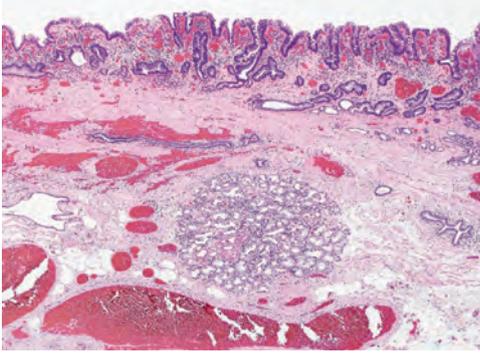
バレット食道の長さによる分類

Short-segment BE (SSBE)
最長部 3cm未満

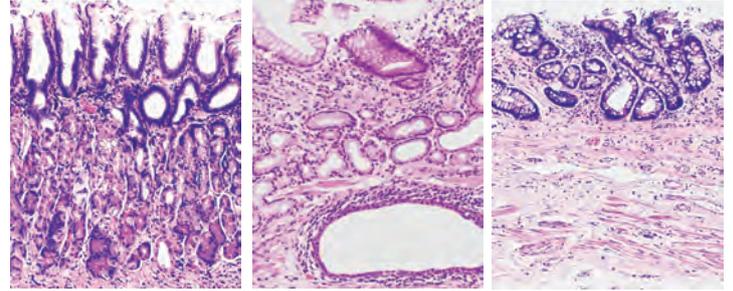
Long-segment BE (LSBE)
最長部 3cm以上



バレット食道の病理組織像



バレット食道の組織学的分類



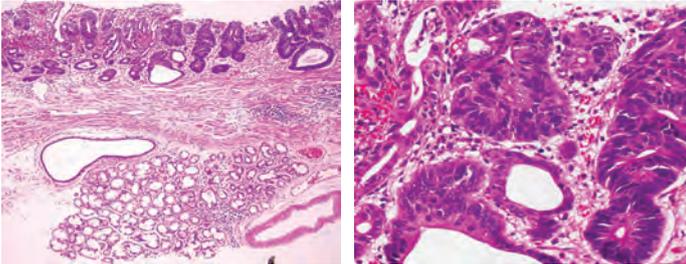
① 胃底腺粘膜型

② 噴門腺粘膜型
(移行型)

③ 腸上皮化生粘膜型
(特殊円柱上皮)

バレット食道に発生する腫瘍性病変

- 円柱上皮粘膜を背景として、腺癌が発生する。
- 高分化腺癌、低分化腺癌のいずれも発生する。混在する場合もある。Barrett粘膜が長い例に多い傾向
- 癌と診断することが困難な腫瘍腺管の出現（異形成 dysplasia）や、腫瘍が炎症性異型かの鑑別が困難な異型腺管が出現することがある。



本邦における主な食道腫瘍組織型頻度

日本食道学会集計 n=4910 (2013年手術例)

順位	組織型	頻度 (%)
1	扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma	83.2
2	腺癌 Adenocarcinoma (含むBarrett食道腺癌)	8.6
3	類基底細胞扁平上皮癌 Basaloid squamous cell carcinoma	1.8
4	癌肉腫 Carcinosarcoma	0.9
5	神経内分泌腫瘍 Neuroendocrine neoplasm (NET/NEC)	0.7
6	腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma	0.4
7	悪性黒色腫 Malignant melanoma	0.3
8	未分化癌 Undifferentiated carcinoma	0.2
9	腺様嚢胞癌 Adenoid cystic carcinoma	0.06
10	胃腸管間質腫瘍 Gastrointestinal stromal tumor (GIST)	0.04
11	粘表皮癌 Mucoepidermoid carcinoma	0.02
	その他	

Watanabe M, Tachimori Y, Oyama T, et al. Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan, 2013. Esophagus 2021;18:1-24.

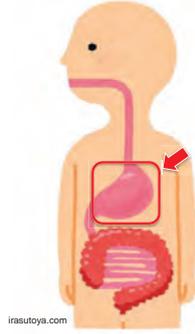
本日の内容

1. 食道：臓器の特徴と、腫瘍の臨床病理学的特徴
2. 胃：臓器の特徴と、腫瘍の臨床病理学的特徴
3. 大腸：臓器の特徴と、腫瘍の臨床病理学的特徴
4. 臓器横断の事項①：神経内分泌腫瘍
5. 臓器横断の事項②：消化管粘膜下腫瘍
6. 臓器横断の事項③：遺伝性腫瘍症候群

胃

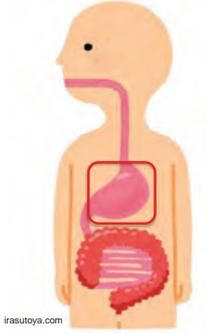
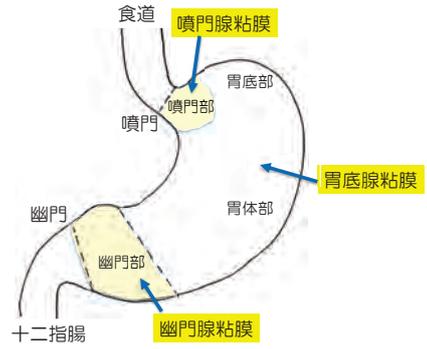
胃の解剖学的特徴

- 食道から移行する、上腹部に存在する袋状の臓器で、十二指腸へ移行する
- 噴門部、胃底部、胃体部、幽門部からなる
- 右側で肝臓、左側で脾臓、背側で膵臓、尾側で横行結腸に近接する
- 漿膜を有し、腹腔に面する
- 食物の消毒、消化、攪拌・混和を担い、十二指腸へ移送する



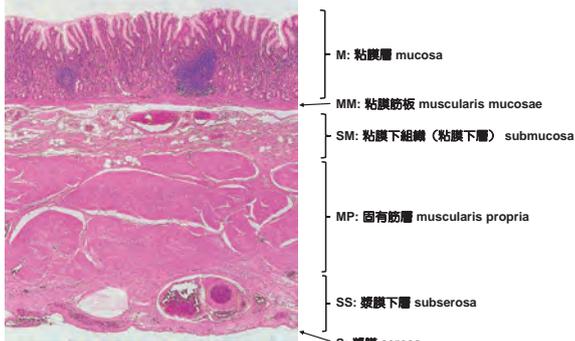
irasutoya.com

胃の部位名と粘膜の種類



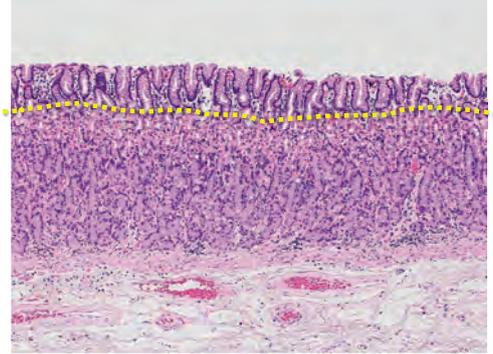
irasutoya.com

胃壁の構造（組織標本）

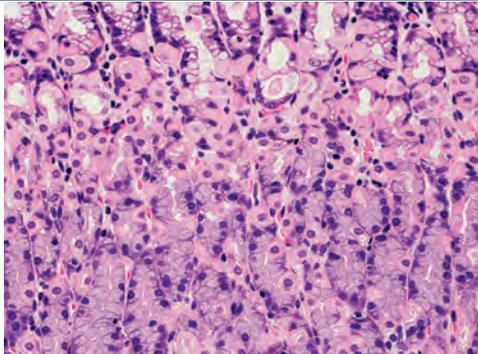


胃癌取扱い規約より

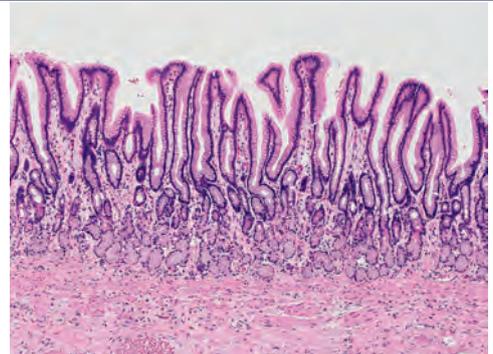
正常に近い胃底腺（体部腺）粘膜



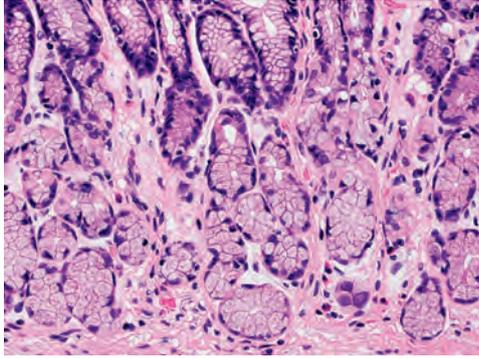
正常に近い胃底腺（体部腺）粘膜



正常に近い幽門腺粘膜

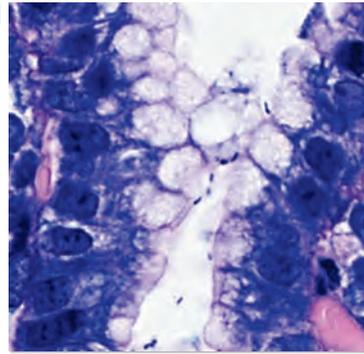


正常に近い幽門腺粘膜



ヘリコバクター・ピロリ(HP)による慢性活動性胃炎

Giemsa染色

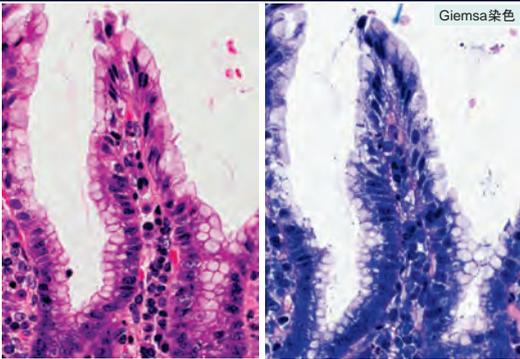


らせん型グラム陰性桿菌

検査方法

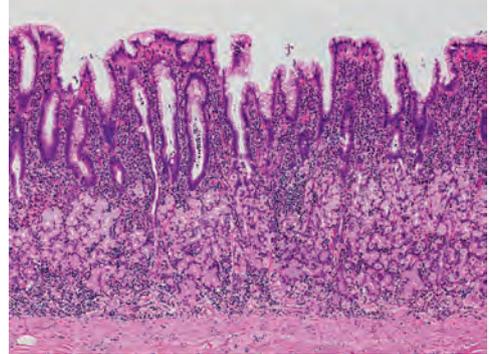
- 尿素呼吸試験法
- 抗体測定 (血液中、尿中)
- 糞便中抗原測定
- 検鏡法

ヘリコバクター・ピロリ(HP)による慢性活動性胃炎



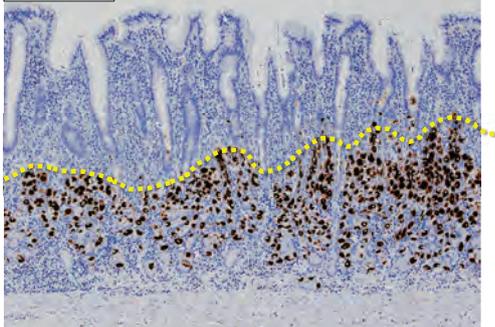
Giemsa染色

慢性活動性胃炎 (HP陽性)

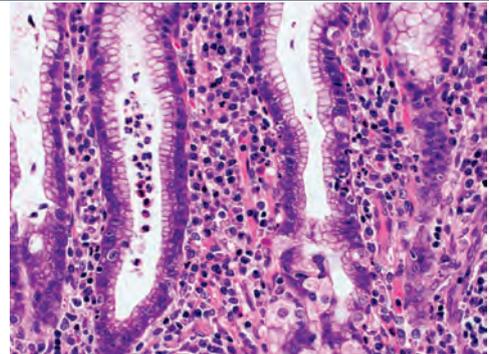


慢性活動性胃炎 (HP陽性)

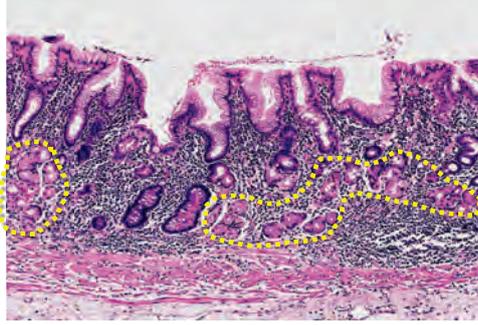
H⁺,K⁺-ATPase



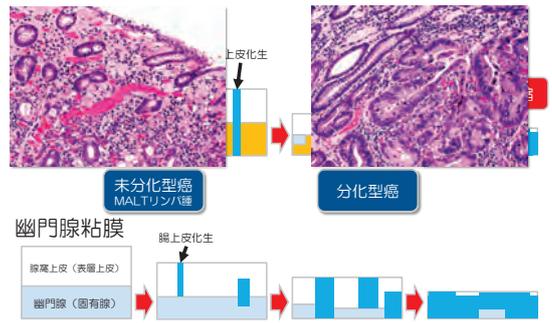
慢性活動性胃炎 (HP陽性)



腸上皮化生を伴う慢性活動性胃炎（HP陽性） （萎縮性胃炎）

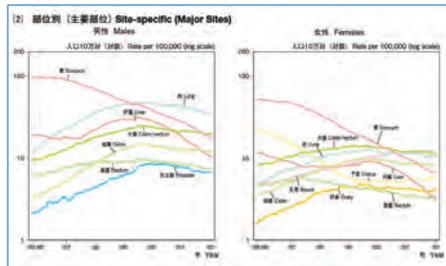


胃粘膜の組織構築と変化



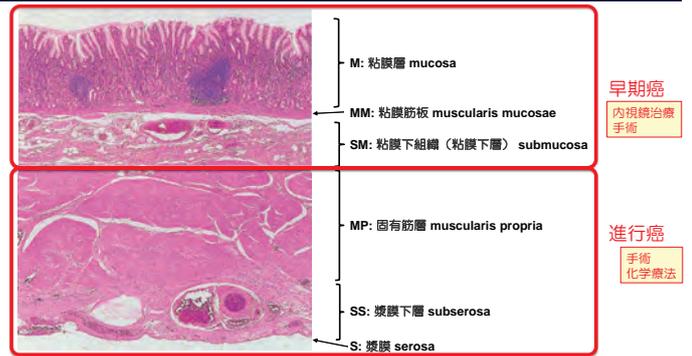
胃癌の疫学（統計）

- 胃癌はかつては日本で最も頻度の高い癌種であったが近年は減少傾向
- 死亡数は肺癌、大腸癌に次いで3位（2021年）、男性3位、女性5位
- 罹患、死亡ともに、男：女＝2：1
- 原因として、ヘリコバクター・ピロリ、ニトロソ化合物、塩分、など



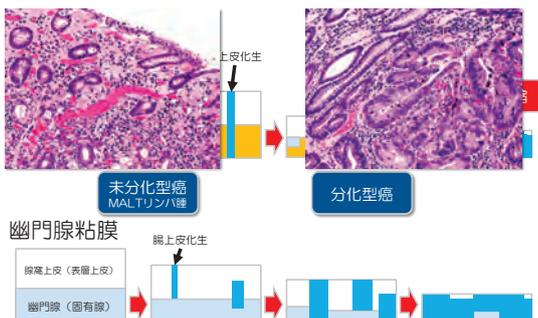
がんの統計2023（公益財団法人がん研究振興財団）より

胃壁の構造（組織標本）

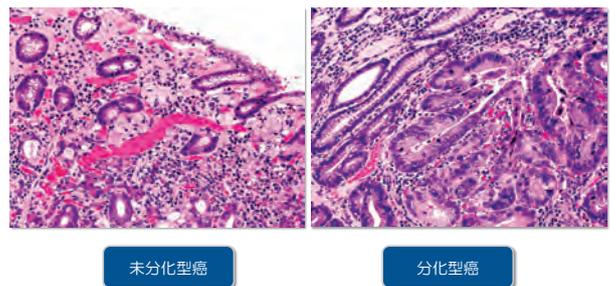


胃癌取扱い規約より

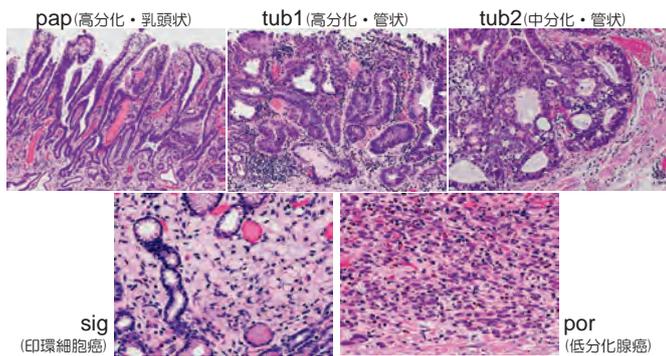
胃粘膜の組織構築と変化



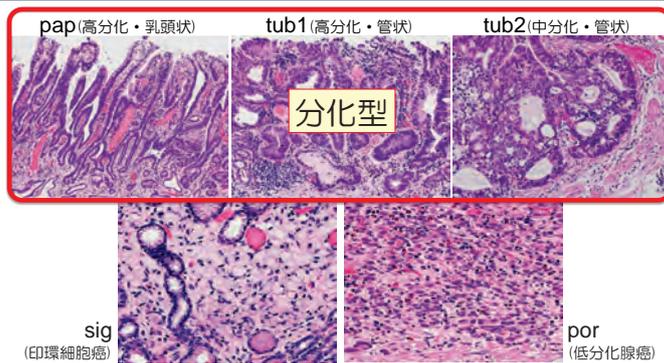
胃癌の二大別分類



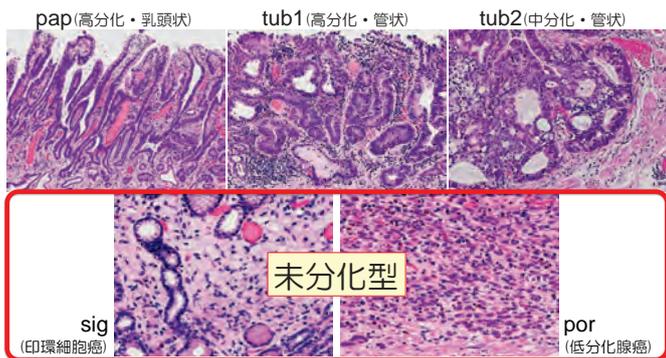
日本胃癌学会 胃癌病理分類（一般型）



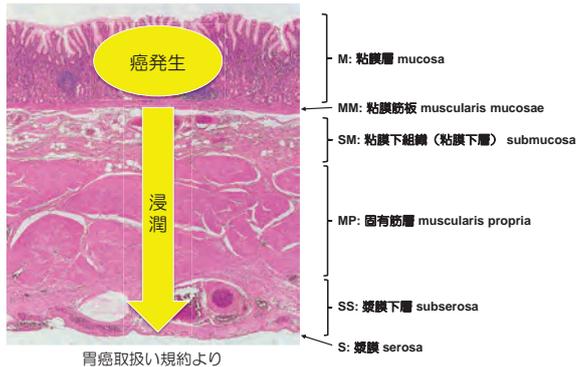
日本胃癌学会 胃癌病理分類（一般型）



日本胃癌学会 胃癌病理分類（一般型）



胃壁の構造（組織標本）

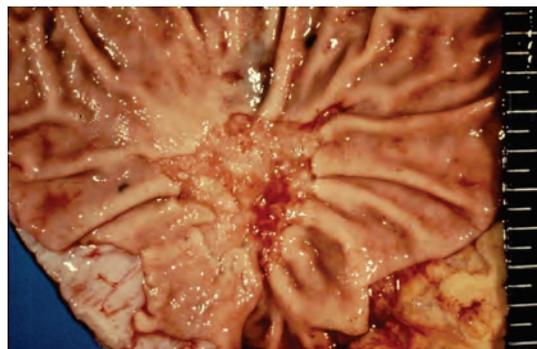


胃癌浸潤に伴う形態変化

- ★浸潤するとともに、癌のかたち（肉眼型）は変わっていく
- ★癌浸潤のしかたにも種類があり（びまん性浸潤、圧排性浸潤）、それにより肉眼型は異なる
- ★粘膜に留まっている癌（粘膜内癌）や粘膜下層浸潤癌（早期癌）は平坦なものが多い
- ★浸潤すると厚みを増したり、潰瘍が出来たりする



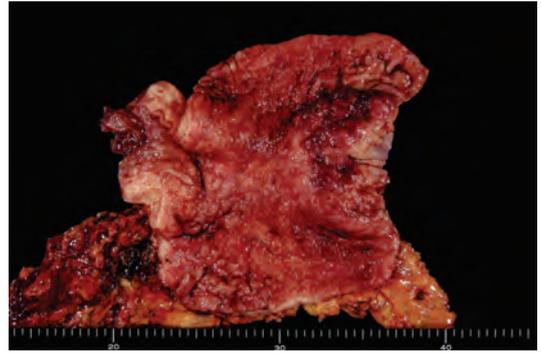
早期胃癌：0-IIc 型



進行胃癌：2型



進行胃癌：4型



進行胃癌の肉眼型と進展様式

進行胃癌の肉眼型	進展様式の特徴	備考
1型	肝転移が多い	男性が多い、高齢者が多い 組織型は分化型が多い
2型	肝転移が多い	男性が多い、高齢者が多い 組織型は分化型が多い
3型	1/2と4の間	
4型	腹膜播種が多い	女性が多い、若年者が多い 組織型は未分化型が多い

胃癌の転移・進展様式

1. リンパ行性転移
 - a. 所属リンパ節転移・遠隔リンパ節転移
 - b. 癌性リンパ管症
2. 血行性転移
 - a. 血行性他臓器転移
 - b. 肺腫瘍血栓性微小血管症 (PTTM)
 - c. 播種性骨髄癌腫症
 - d. 髄膜癌腫症
3. その他
 - a. 播種性転移 → 腹水貯留、腸閉塞
 - b. Krukenberg腫瘍 (卵巣への転移)
 - c. 胃癌の浸潤による後腹膜線維症 → 水腎症をきたす

胃癌の肝転移 (剖検例)



胃癌 (4型) と腹膜播種 (剖検例)

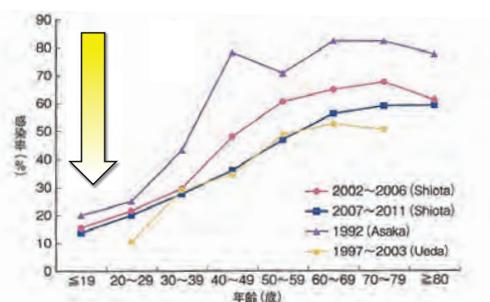


胃癌の治療

1. 早期癌でリンパ節転移危険性のないもの
内視鏡的切除、局所切除
EMR / ESD / ポリペクトミー
2. 早期癌または進行癌で手術で治癒が見込めるもの
外科的切除+リンパ節郭清
進行度によっては術後薬物療法
3. 遠隔転移を伴う進行癌等
薬物療法
症状緩和のための手術が行われることも

※薬物療法には、殺細胞性抗癌剤のほか、分子標的治療薬、免疫チェックポイント阻害薬など多様な選択肢がある

わが国におけるHelicobacter pylori (HP)感染率の報告



藤城光弘・小田一郎 (監), 山本頼正・角嶋直美 (編), ピロリ菌陰性時代の上部消化管内視鏡, 文光堂, 2016, pp4.

本日の内容

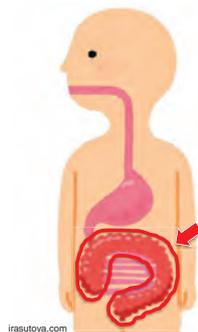
1. 食道：臓器の特徴と、腫瘍の臨床病理学的特徴
2. 胃：臓器の特徴と、腫瘍の臨床病理学的特徴
3. 大腸：臓器の特徴と、腫瘍の臨床病理学的特徴
4. 臓器横断的事項①：神経内分泌腫瘍
5. 臓器横断的事項②：消化管粘膜下腫瘍
6. 臓器横断的事項③：遺伝性腫瘍症候群

大腸

大腸の解剖学的特徴

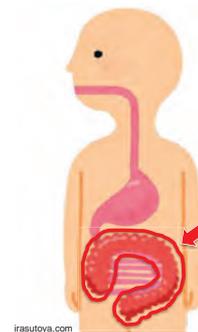
- 小腸を取り囲むように腹腔の外周に沿って走行する管状臓器
- 盲腸、結腸、直腸に大きく区分される
- 結腸は、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S状結腸からなり、上行～横行を「右側」、下行～S状を「左側」と表現する
- 盲腸～上部直腸までは漿膜を有するが、下部直腸には漿膜がない（外膜）
- 水分の吸収、糞塊の移送を担う

(小腸は今回は割愛いたします・・・)

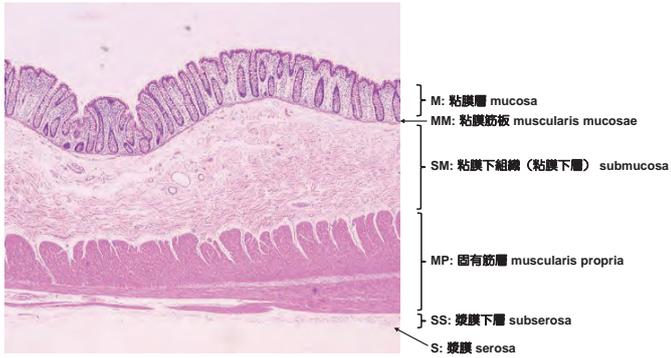


大腸で知っておきたい疾患

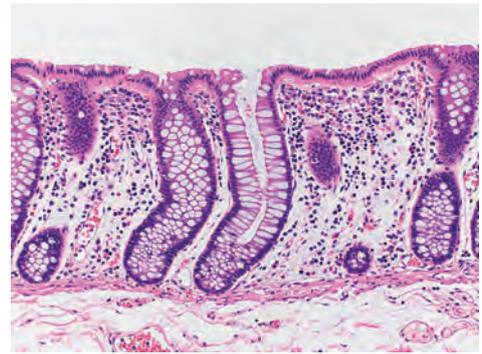
- 大腸癌、大腸腺腫およびそれらを含むポリープ
大腸癌の特徴（腺腫-癌経路とde novo経路）
大腸腺腫の種類と特徴
ポリープの種類と特徴
- 炎症性腸疾患
潰瘍性大腸炎
クローン病
- 感染性腸炎、その他の腸炎
結核性腸炎、赤痢アメーバ、サイトメガロウイルス腸炎、腸管スピロヘータ、虚血性腸炎、等



大腸壁の構造 (組織標本)



大腸粘膜 (ほぼ正常)



大腸ポリープの種類 (大まかに)

- 腫瘍性ポリープ
 腺腫
 管状腺腫
 管状絨毛状腺腫
 絨毛状腺腫
 鋸歯状腺腫
 腺癌 (ポリープ状の癌)
- 非腫瘍性ポリープ
 過形成性ポリープ
 若年性ポリープ
 過誤腫性ポリープ
 炎症性ポリープ など

大腸ポリープの種類 (大まかに)

- 腫瘍性ポリープ
 腺腫
 管状腺腫
 管状絨毛状腺腫
 絨毛状腺腫
 鋸歯状腺腫
 腺癌 (ポリープ状の癌)
- 非腫瘍性ポリープ
 過形成性ポリープ
 若年性ポリープ
 過誤腫性ポリープ
 炎症性ポリープ など

大腸ポリープの種類 (大まかに)

- 腫瘍性ポリープ
 腺腫
 管状腺腫
 管状絨毛状腺腫
 絨毛状腺腫
 鋸歯状腺腫
 腺癌 (ポリープ状の癌)
- 非腫瘍性ポリープ
 過形成性ポリープ
 若年性ポリープ
 過誤腫性ポリープ
 炎症性ポリープ など

大腸ポリープの種類 (大まかに)

- 腫瘍性ポリープ
 腺腫
 管状腺腫
 管状絨毛状腺腫
 絨毛状腺腫
 鋸歯状腺腫
 腺癌 (ポリープ状の癌)
- 非腫瘍性ポリープ
 過形成性ポリープ
 若年性ポリープ
 過誤腫性ポリープ
 炎症性ポリープ など

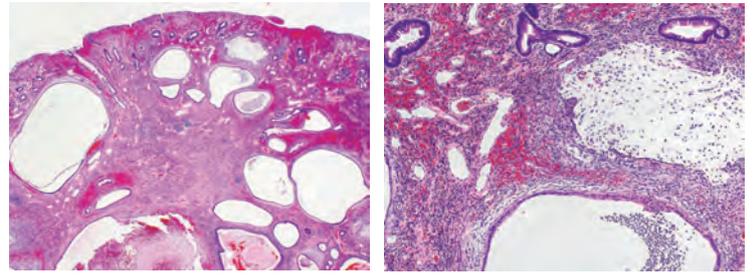
大腸ポリープの種類（大まかに）

- 腫瘍性ポリープ
 - 腺腫
 - 管状腺腫
 - 管状絨毛状腺腫
 - 絨毛状腺腫
 - 鋸歯状腺腫
 - 腺癌（ポリープ状の癌）
- 非腫瘍性ポリープ
 - 過形成性ポリープ
 - 若年性ポリープ
 - 過誤腫性ポリープ
 - 炎症性ポリープ など

大腸非腫瘍性ポリープのいろいろ

若年性ポリープ

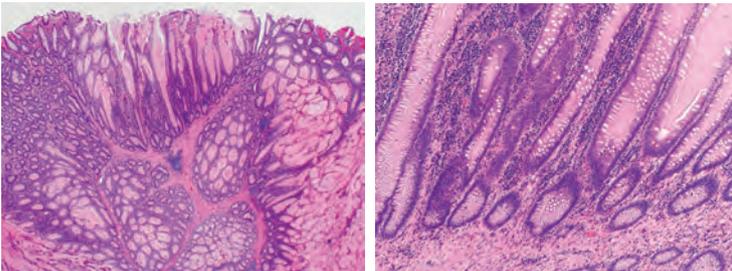
若年性ポリポーシス症候群（遺伝性）・散発性（非遺伝性で高齢者にもみつかると）



大腸非腫瘍性ポリープのいろいろ

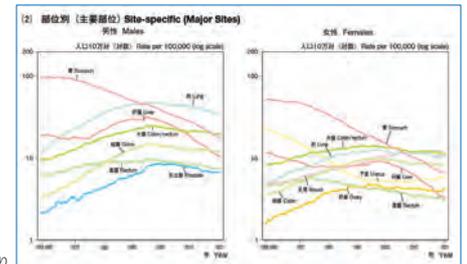
Peutz-Jeghers型ポリープ

Peutz-Jeghers症候群（遺伝性）・散発性（非遺伝性で高齢者にもみつかると）



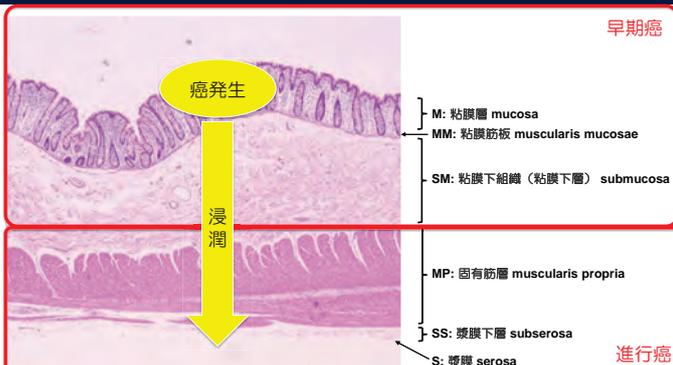
大腸癌の疫学（統計）

- 近年増加傾向にある
- 死亡数は肺癌に次いで2位（2021年）、男性2位、女性1位
- 罹患、死亡ともに、男：女＝6：5
- 原因として、飲酒、肉食、高脂肪食、遺伝的素因、など



がんの統計2023（公益財団法人がん研究振興財団）より

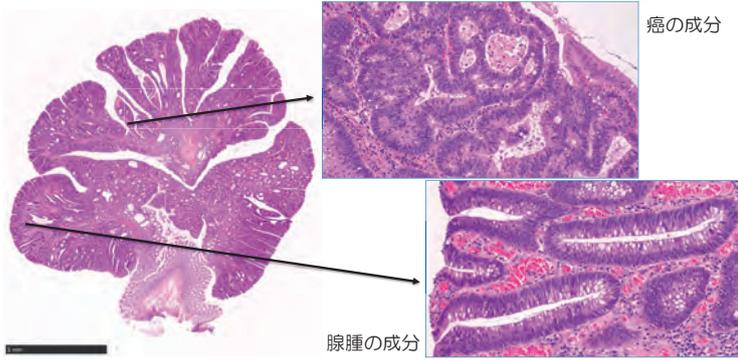
大腸壁の構造（組織標本）



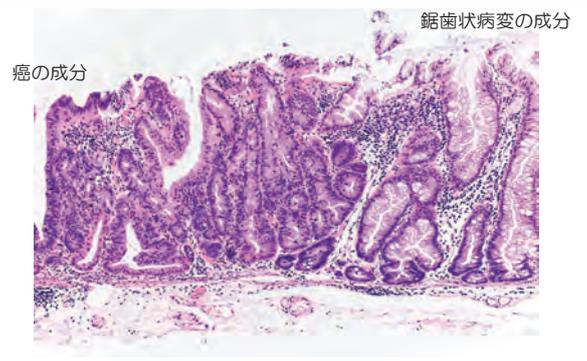
大腸癌の発生と進展

- ★発癌経路として、主に2つの経路が知られる。
 - 腺腫を経て癌化する経路（adenoma-carcinoma sequence）
 - 通常型腺腫を経るものと、鋸歯状病変を経るもの（serrated pathway）がある
 - 正常粘膜上皮が癌化する経路（*de novo*経路）。
- ★腺腫→癌経路
 - APC-KRAS-TP53の遺伝子変異の頻度が高い
- ★鋸歯状経路 serrated pathway
 - BRAF遺伝子変異の頻度が高い
- ★*de novo*癌
 - 肉眼的に表面型の形態を取ることが多く、初期には見つかりにくい。
- ★一般に、通常型腺腫由来の癌は発育が遅いが、鋸歯状病変を経るものの一部や *de novo*癌は発育が早く、小さな段階で浸潤、転移することがある。

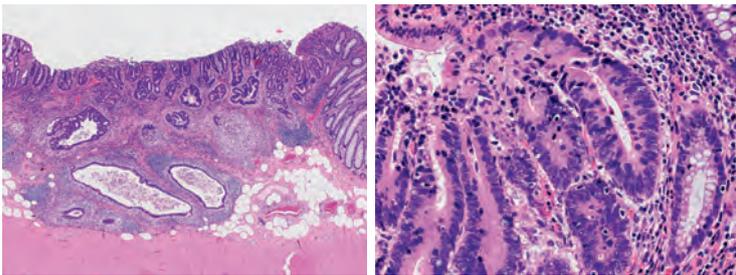
通常型腺腫由来癌



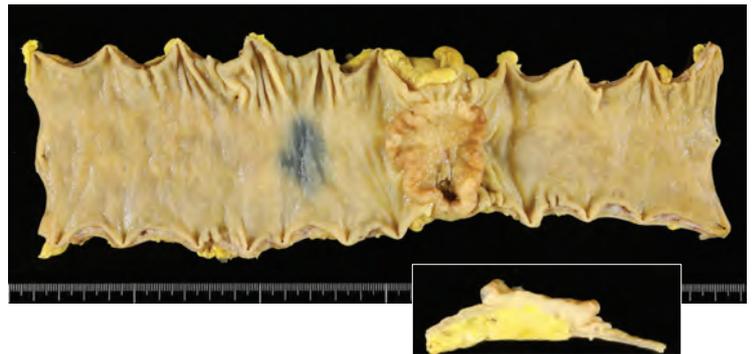
鋸歯状病変由来癌



de novo癌



大腸進行癌 外科手術例 肉眼所見



炎症性腸疾患 Inflammatory bowel disease (IBD)

潰瘍性大腸炎

直腸から連続性に進展する炎症：直腸炎型、左側結腸型、全結腸型など
粘膜を主体とする浅い層にみられることが多い
罹患期間が長くなると大腸癌発生のリスクが高まる

クローン病

小腸・大腸にみられる非連続性の炎症
縦走潰瘍、敷石状粘膜、深い層に及ぶ炎症、裂孔の形成
乾酪壊死を伴わない、小型の類上皮細胞肉芽腫が出現、肉芽腫性リンパ管炎、帯状のリンパ濾胞痔瘻を合併することあり、発癌のリスクもある

感染性腸炎およびその他の腸炎

- 腸結核
乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫（Ziehl-Neelsen染色）
- アメーバ性腸炎
滲出物中に栄養型虫体（PAS染色で見やすくなる）
- サイトメガロウイルス腸炎
打ち抜き様潰瘍、封入体巨細胞、CMV免疫染色
- 腸管スピロヘータ
グラム陰性桿菌 *Brachyspira* 属（梅毒ではない）、無症状多いが時に下痢の原因
- 虚血性腸炎
中年女性の左側結腸

本日の内容

1. 食道：臓器の特徴と、腫瘍の臨床病理学的特徴
2. 胃：臓器の特徴と、腫瘍の臨床病理学的特徴
3. 大腸：臓器の特徴と、腫瘍の臨床病理学的特徴
4. 臓器横断の事項①：神経内分泌腫瘍
5. 臓器横断の事項②：消化管粘膜下腫瘍
6. 臓器横断の事項③：遺伝性腫瘍症候群

神経内分泌腫瘍 Neuroendocrine neoplasm (NEN)

NEN 用語の変遷

Carcinoid tumor カルチノイド腫瘍

消化管上皮の幹細胞由来
内分泌細胞分化能を獲得した幼若内分泌細胞からの発生

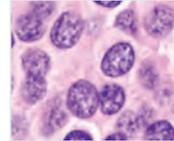
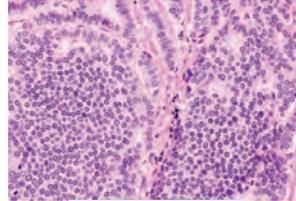
WHO 5th (2019)
NET (G1,G2,G3)

Endocrine cell carcinoma 内分泌細胞癌

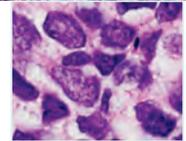
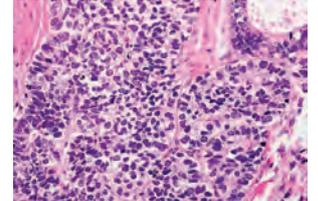
先行する腺癌や扁平上皮癌細胞の二次的分化により
出現する腫瘍性内分泌細胞からの発生

WHO 5th (2019)
NEC

Carcinoid tumor
Neuroendocrine tumor (NET)



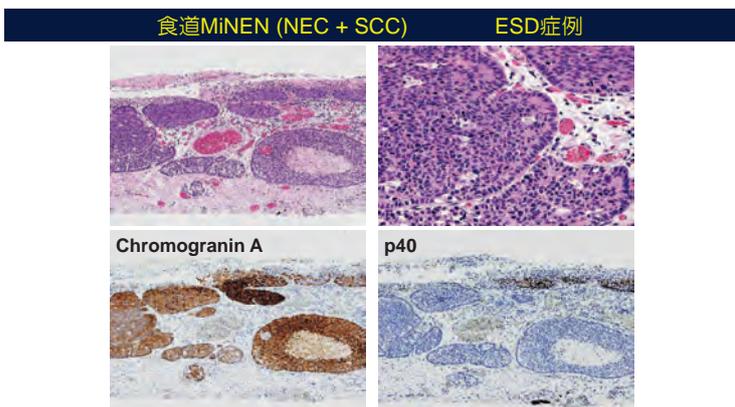
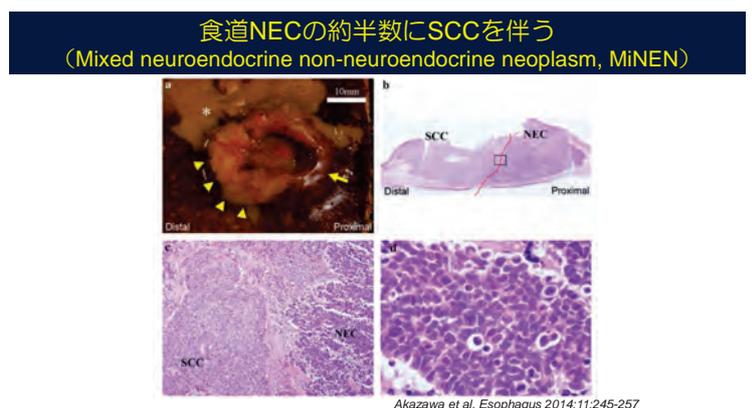
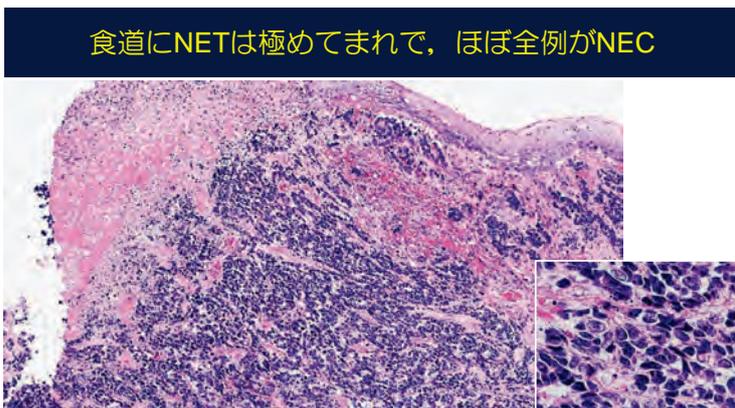
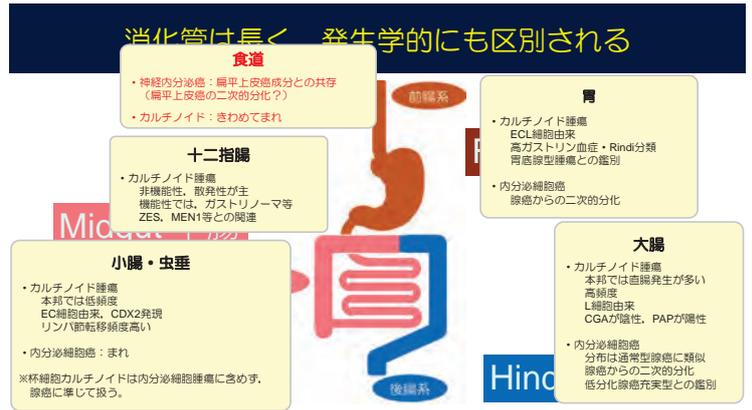
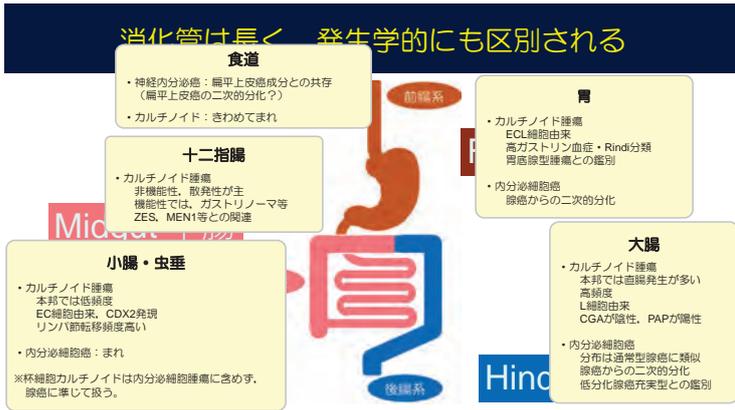
Endocrine cell carcinoma
Neuroendocrine carcinoma (NEC)



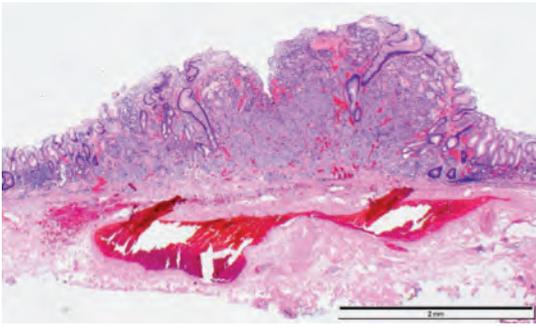
神経内分泌腫瘍（内分泌細胞腫瘍）における消化器WHO分類第4版（2010）、 消化器WHO分類第5版（2019）、大腸癌取扱い規約第9版の比較			
	WHO第4版	WHO第5版	大腸癌取扱い規約第9版
組織学的に 低異型度・高分化腫瘍 Well differentiated NET	NET G1 核分裂数高倍10視野あたり2個未満、 またはKi-67 index 2%以下	NET G1 (low grade) 核分裂数2mm ² あたり2個未満、 またはKi-67 index 3%未満	カルチノイド腫瘍 Carcinoid tumor 増殖指数によらない
	NET G2 核分裂数高倍10視野あたり2個以上20個以下、 またはKi-67 index 3%以上20%以下	NET G2 (intermediate grade) 核分裂数2mm ² あたり2個以上20個以下、 またはKi-67 index 3%以上20%以下	
組織学的に 高異型度・低分化腫瘍 Poorly differentiated NET	NEC ※核分裂数高倍10視野あたり20個超、 またはKi-67 index が20%超	NET G3 (high grade) 核分裂数2mm ² あたり20個超、 またはKi-67 index 20%超	内分泌細胞癌 Endocrine cell carcinoma 増殖指数によらない
腺上皮系腫瘍成分を 含む腫瘍	Mixed adenocarcinoma and neuroendocrine carcinoma (MANEC) ※いずれの成分も30%以上。	Mixed adenocarcinoma and neuroendocrine carcinoma (MANEC) ※Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm (MINEN)に含まれる。いずれの成 分も30%以上。	腺内分泌細胞癌 Adenoendocrine carcinoma 量成分の比率は問わない

消化管は長く、発生学的にも区別される

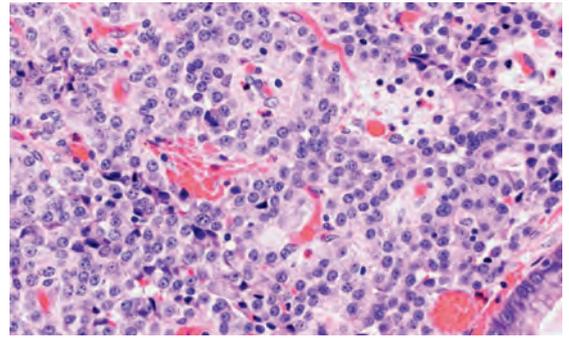




自己免疫性胃炎に発生した胃NET
(NET in Autoimmune gastritis, AIG)



自己免疫性胃炎に発生した胃NET
(NET in Autoimmune gastritis, AIG)



胃NET 背景による分類
Rindi 分類

	I型	II型	III型
頻度 (%)	70-80	5-6	14-25
腫瘍の特徴	小さい (1-2cm以下) 65%で多発	小さい (1-2cm以下) 多発	大きい (2cm以上) 単発
背景	自己免疫性胃炎	ガストリノーマ MEN1	散発性
血清ガストリン	↑	↑	正常
胃内pH	↑↑	↓↓	正常
転移陽性率 (%)	2-5	10-30	50-100
腫瘍関連死 (%)	0	<10	25-30

自己免疫性胃炎
(Autoimmune gastritis; AIG)

1900年頃 悪性貧血に合併する慢性萎縮性胃炎

1973年 Strickland, Mackayが慢性萎縮性胃炎を2つに分類¹⁾

A型胃炎

- 抗壁細胞抗体陽性
- 無酸、高ガストリン血症
- 胃体部に高度の萎縮あり
- 前庭部には萎縮なし

⇒ ほぼ自己免疫性胃炎

B型胃炎

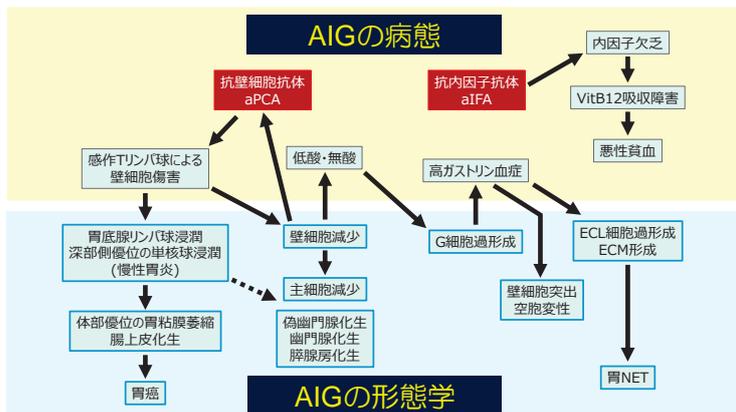
- 抗壁細胞抗体陰性
- 中等度の酸分泌低下
- 前庭部炎・萎縮
- 胃体部の多発巣状萎縮

⇒ ほぼHelicobacter pylori(HP)関連胃炎

現在 自己免疫性胃炎 (Autoimmune gastritis, AIG)
= 抗壁細胞抗体 (Anti-parietal cell antibody, aPCA)
抗内因子抗体 (Anti-intrinsic factor antibody, aIFA)
により壁細胞が傷害されて生じる慢性萎縮性胃炎

¹⁾ Strickland RG, Mackay IR. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. Am J Dig Dis. 1973; 18: 426-40

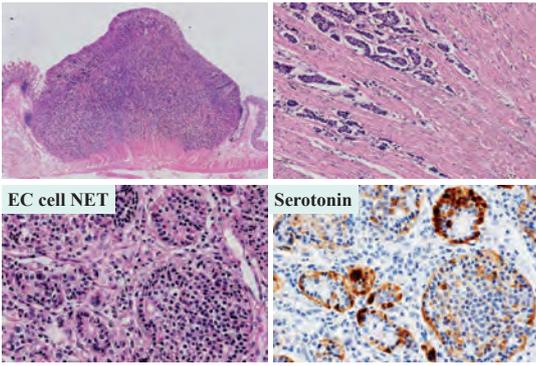
AIGの病態



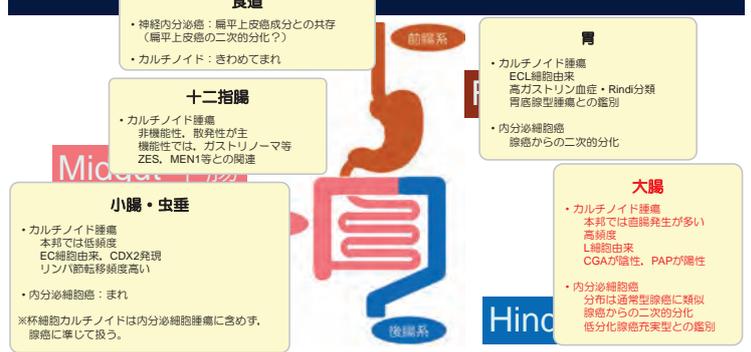
消化管は長く 発生学的にも区別される



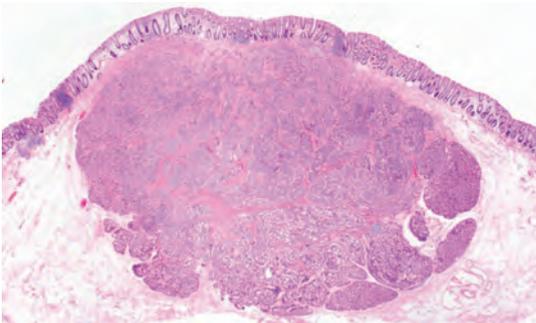
回腸神経内分泌腫瘍 (NET G1 of the ileum)



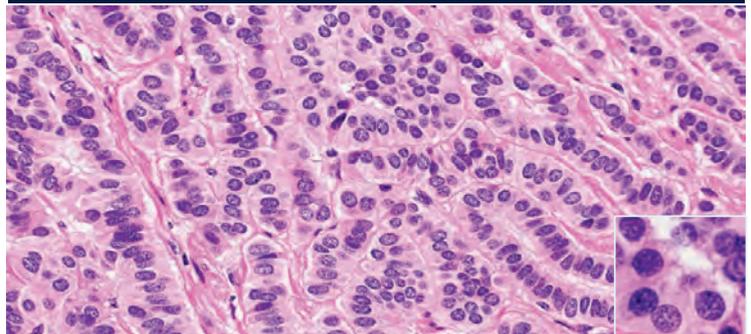
消化管は長く 発生学的にも区別される



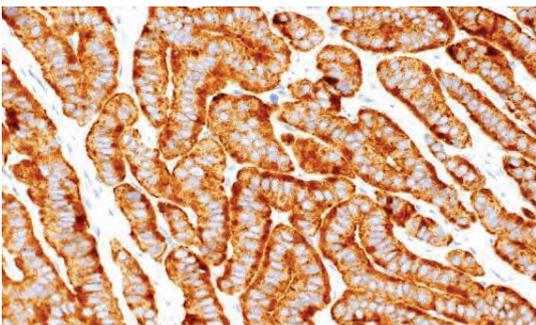
大腸NET 日本では94%が直腸発生



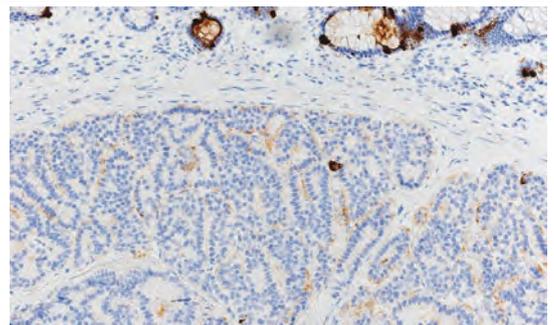
リボン状・索状・胞巣状の構築、salt and pepper状核



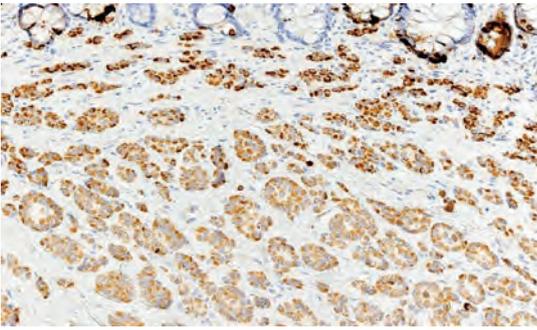
Synaptophysinは陽性



直腸NETはChromogranin Aの陽性率が低い



Chromogranin Aが染まる症例もある（20%程度）



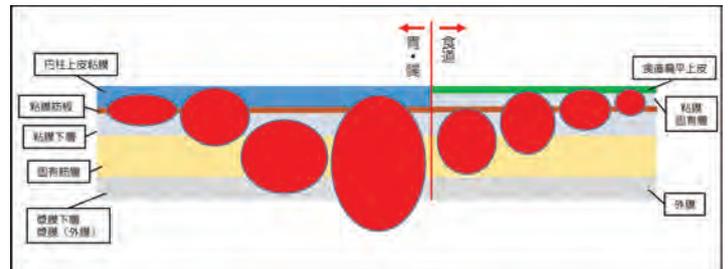
本日の内容

1. 食道：臓器の特徴と、腫瘍の臨床病理学的特徴
2. 胃：臓器の特徴と、腫瘍の臨床病理学的特徴
3. 大腸：臓器の特徴と、腫瘍の臨床病理学的特徴
4. 臓器横断の事項①：神経内分泌腫瘍
5. 臓器横断の事項②：消化管粘膜下腫瘍
6. 臓器横断の事項③：遺伝性腫瘍症候群

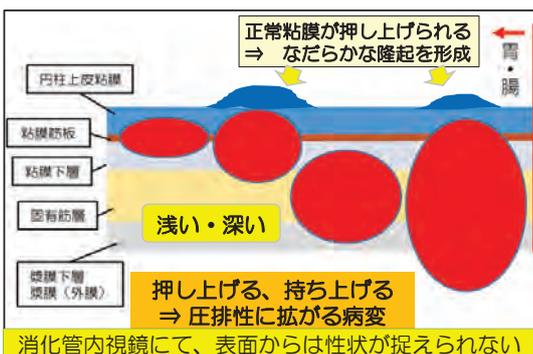
消化管粘膜下腫瘍

消化管「粘膜下腫瘍」とは？

粘膜表面に病変が露出しておらず、
粘膜深層から漿膜までの部位に
病変の主座がある腫瘍



消化管「粘膜下腫瘍」とは？



胃粘膜下腫瘍様病変の捉えかた

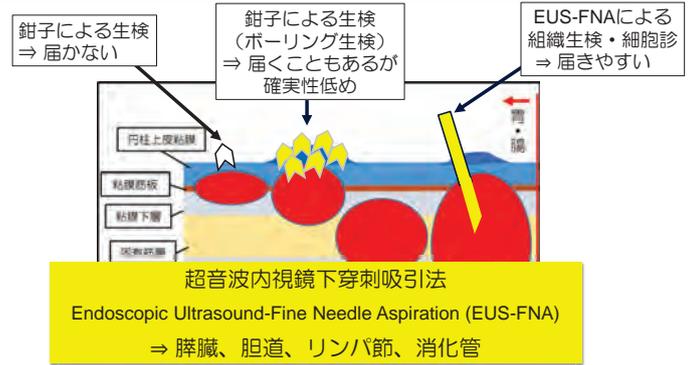
1. 腫瘍性病変
 - 胃のどこから発生するか（主たる占居部位）
 - ⇒ 粘膜下層、固有筋層、漿膜下層（粘膜深部）
 - どの細胞に分化するか（どの細胞由来か）
 - ⇒ 平滑筋、神経、血管、脂肪、筋線維芽細胞、カハール細胞、リンパ球、その他
2. 非腫瘍性病変
 - 発生過程での迷入や遺残、炎症の結果生じる病態、異物や沈着物に対する反応、等

胃粘膜下腫瘍様形態を示す病変の大部分は、
非上皮性腫瘍（間葉系腫瘍）だが・・・

胃粘膜下腫瘍様形態を示す、上皮性腫瘍に注意

1. 胃原発腫瘍（腺癌、カルチノイド腫瘍）
 - ・粘膜から発生するが、その後、粘膜下で深に浸潤する成分が主体となる場合。
 - ・粘膜深部側の上皮成分が腫瘍化する場合
2. 他臓器原発腫瘍
 - ・漿膜側からの浸潤
 - ・転移

なぜ、粘膜下腫瘍様病変を意識すべき？



胃に発生する間葉系腫瘍

1. 胃腸管間質腫瘍 Gastrointestinal stromal tumor (GIST)
2. 筋系腫瘍
 - 平滑筋腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫
3. 神経系腫瘍
 - 神経鞘腫、顆粒細胞腫、神経周皮腫、神経節細胞腫
4. 血管性・血管周囲性腫瘍
 - 血管腫、類上皮血管内皮腫、カボジ肉腫、血管肉腫、グロムス腫瘍、リンパ管腫

胃に発生する間葉系腫瘍（続き）

5. 脂肪性腫瘍
 - 脂肪腫、脂肪肉腫
6. 線維芽細胞系・線維性腫瘍
 - 炎症性線維芽細胞性腫瘍、デスマイト、孤立性線維性腫瘍、炎症性類線維腫瘍、叢状線維粘液腫
7. 分化方向不明な腫瘍
 - 血管周囲性類上皮細胞性腫瘍（PEComa）、滑膜肉腫、明細胞肉腫

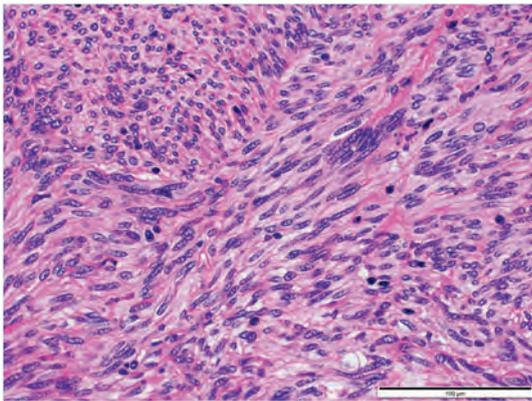
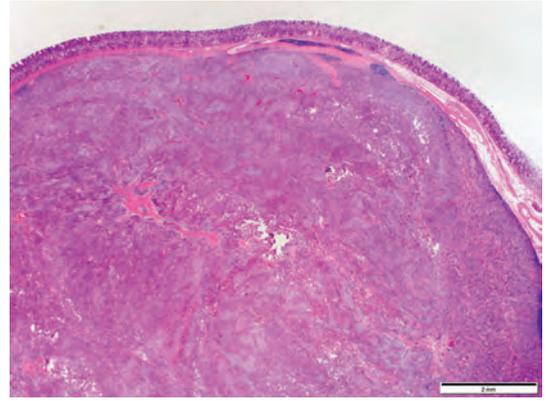
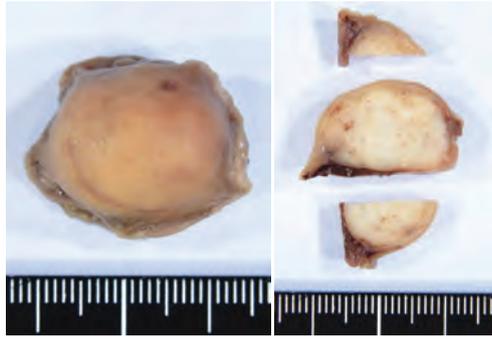
胃に発生する間葉系腫瘍

1. 胃腸管間質腫瘍 Gastrointestinal stromal tumor (GIST)
2. 筋系腫瘍
 - 平滑筋腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫
3. 神経系腫瘍
 - 神経鞘腫、顆粒細胞腫、神経周皮腫、神経節細胞腫
4. 血管性・血管周囲性腫瘍
 - 血管腫、類上皮血管内皮腫、カボジ肉腫、血管肉腫、グロムス腫瘍、リンパ管腫

胃腸管間質腫瘍
Gastrointestinal stroma tumor (GIST)

- ・ GISTは固有筋層（筋間神経叢のCajal介在細胞）由来の間葉系腫瘍であり、胃は好発臓器のひとつである。
- ・ 組織学的には紡錘形腫瘍細胞よりなるものと、類円形細胞よりなる類上皮型とがあり、後者は上皮性腫瘍との鑑別を要する場合もある。
- ・ 免疫染色ではc-kit, DOG-1が陽性となり、診断的価値が高い。CD34も通常陽性となるが、特異性は低い。
- ・ 筋系マーカー（desmin）、神経系マーカー（S100等）が陰性となることを確認することも重要である。
- ・ ただし平滑筋マーカーの一つであるα-SMAは特異性がやや低く、GISTでも陽性となることがあるので注意する。
- ・ 腫瘍径、核分裂像、Ki-67 index等を指標としたよるリスク分類が用いられる。

胃腸管間質腫瘍
Gastrointestinal stroma tumor (GIST)



胃に発生する間葉系腫瘍

1. 胃腸管間質腫瘍 Gastrointestinal stromal tumor (GIST)
2. 筋系腫瘍
 - 平滑筋腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫
3. 神経系腫瘍
 - 神経鞘腫、顆粒細胞腫、神経周皮腫、神経節細胞腫
4. 血管性・血管周囲性腫瘍
 - 血管腫、類上皮血管内皮腫、カボジ肉腫、血管肉腫、グロムス腫瘍、リンパ管腫

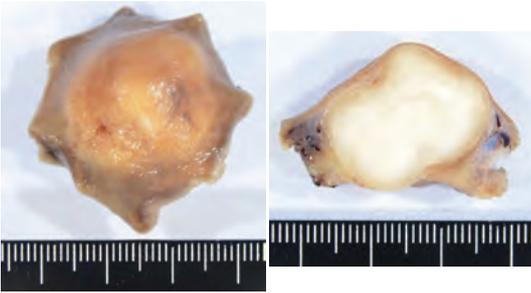
胃に発生する間葉系腫瘍

1. 胃腸管間質腫瘍 Gastrointestinal stromal tumor (GIST)
2. 筋系腫瘍
 - 平滑筋腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫
3. 神経系腫瘍
 - 神経鞘腫、顆粒細胞腫、神経周皮腫、神経節細胞腫
4. 血管性・血管周囲性腫瘍
 - 血管腫、類上皮血管内皮腫、カボジ肉腫、血管肉腫、グロムス腫瘍、リンパ管腫

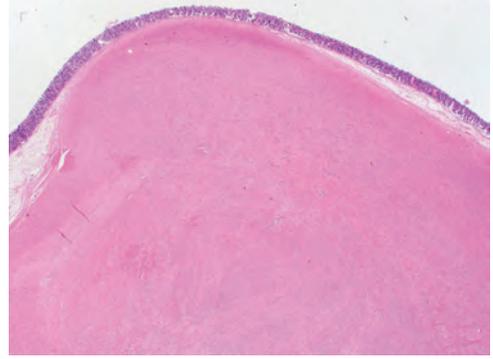
平滑筋腫・平滑筋肉腫
Leiomyoma, Leiomyosarcoma

- 平滑筋系腫瘍は組織像、および時に免疫染色による平滑筋マーカー (desmin, αSMA等) 陽性像より診断される。
- 固有筋層由来のもの (深) が多いが、粘膜筋板由来 (浅) のものもある。
- 正常の平滑筋細胞に類似した細胞形態を示すが、錯綜構造、密度増加などの異常所見がある。
- 良性の平滑筋腫と悪性の平滑筋肉腫に分けられる。両者は細胞の異型性、壊死の有無、核分裂像や増殖能から鑑別する。
- 平滑筋腫の場合は組織像のみで診断は容易だが、平滑筋肉腫の場合は筋への分化を確認する目的で、免疫染色が併せて施行されることが多い。

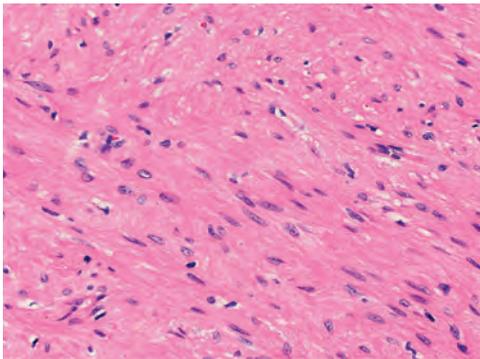
平滑筋腫 Leiomyoma



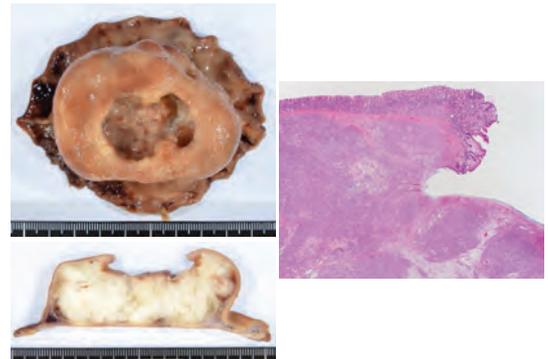
平滑筋腫 Leiomyoma



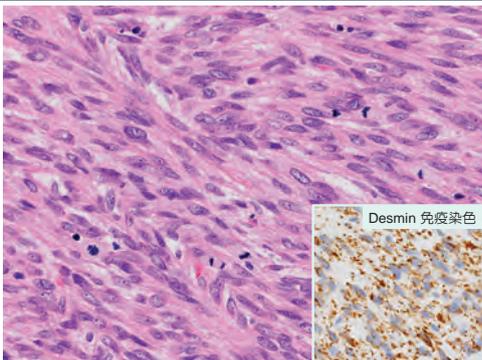
平滑筋腫 Leiomyoma



平滑筋肉腫 Leiomyosarcoma



平滑筋肉腫 Leiomyosarcoma



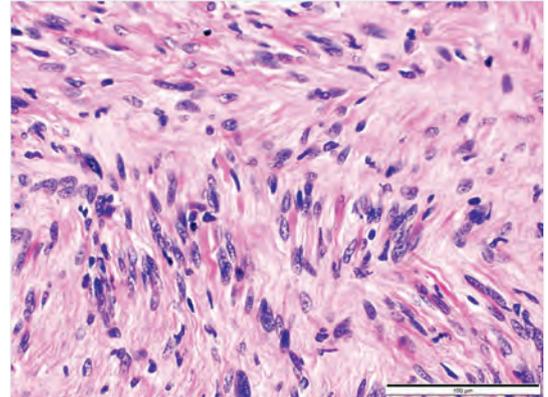
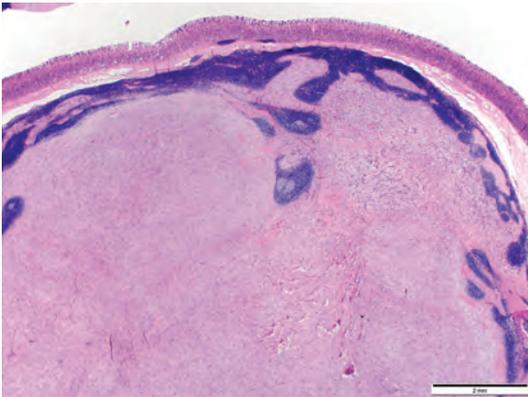
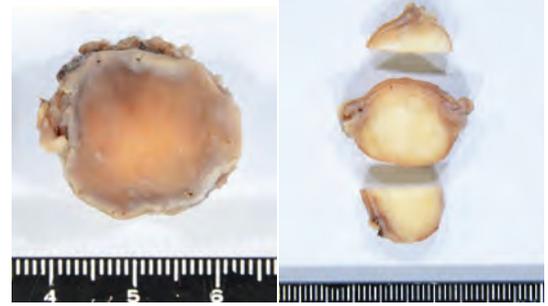
胃に発生する間葉系腫瘍

1. 胃腸管間質腫瘍 Gastrointestinal stromal tumor (GIST)
2. 筋系腫瘍
 - 平滑筋腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫
3. 神経系腫瘍
 - 神経鞘腫、顆粒細胞腫、神経周皮腫、神経節細胞腫
4. 血管性・血管周囲性腫瘍
 - 血管腫、類上皮血管内皮腫、カボジ肉腫、血管肉腫、グロムス腫瘍、リンパ管腫

神経鞘腫 Schwannoma

- 固有筋層由来のものが多い。
- 組織学的には紡錘形細胞の束状増生よりなる。
- 核が柵状に配列する像 (palisading pattern) や、それにより構成される無構造領域 (Verocay body) が特徴的である (Antoni A)。
- 良性だが核の大小不同、大型核の出現をみる。
- 粘液腫状変化、線維化、石灰化、出血などの二次的変性所見をみる。(Antoni B)
- 境界明瞭な腫瘤を形成し、腫瘤辺縁部にリンパ濾胞形成、リンパ球集簇領域 (lymphoid cuffと呼ばれる) が認められる。
- 二次的変化が顕著で、典型的組織像が見いだされない場合は慎重な診断が求められる。免疫染色にてS100が陽性となる。

神経鞘腫 Schwannoma



本日の内容

1. 食道：臓器の特徴と、腫瘍の臨床病理学的特徴
2. 胃：臓器の特徴と、腫瘍の臨床病理学的特徴
3. 大腸：臓器の特徴と、腫瘍の臨床病理学的特徴
4. 臓器横断の事項①：神経内分泌腫瘍
5. 臓器横断の事項②：消化管粘膜下腫瘍
6. 臓器横断の事項③：遺伝性腫瘍症候群

消化管病変を伴う 遺伝性腫瘍症候群

こんなにある！ 病理学的に特徴的な消化器病変を呈するおもな遺伝性疾患			
疾患名	原因遺伝子等	消化器病変	消化器外病変
家族性大腸腺腫症	APC	大腸腺腫性ポリポシス、大腸癌、胃癌、胃癌様ポリープ、胃癌、肝芽腫、胆道癌	軟部テスモイド腫瘍、皮膚鱗状表皮腫、骨腫、歯牙奇形 (Gardner症候群)、髄芽腫 (Turcot症候群)
Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS)	APC/Dexon 1B	多発胃癌様ポリープ、胃癌	
Lynch 症候群	ミスマッチ修復遺伝子 (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) および関連遺伝子 (EPCAM)	大腸癌、胃癌、小腸癌、胆道癌	子宮内膜癌、尿道上皮癌、卵巣癌、脳腫瘍 (Muir-Torre症候群)
MUTYH関連ポリポシス	MUTYH	大腸腺腫、大腸癌、直腸ポリープ、大腸癌、十二指腸癌、胃癌様ポリープ、胃癌様腫瘍	脳腫瘍 (Muir-Torre症候群)
若年性ポリポシス症候群	SMAD4, BMPR1A	過誤腫性ポリープ、大腸癌	心、中枢神経、軟部、泌尿生殖系の奇形、血管奇形 (遺伝性出血性末梢血管拡張症の合併)
遺伝性出血性末梢血管拡張症 (Osler-Weber-Rendu syndrome)	ENG, ACVRL1 (ALK1), SMAD4, GDF2	過誤腫性ポリープ、動脈瘤形成	肺動脈、皮膚、肺、肝、中枢神経等の多発性動脈瘤形成
Peutz-Jeghers 症候群	STK11	過誤腫性ポリープ (消化管、脾)	卵巣・性索間質系腫瘍 (with annular tubules, SCTAT)、子宮頸癌、精巣セルトリ細胞性腫瘍、乳腺、皮膚・色素沈着
PTEN過誤腫・腫瘍症候群 (Cowden 症候群, Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群)	PTEN	腸管過誤腫性ポリープ、異型腺癌形成	皮膚：外毛根鞘腫、甲状腺：増殖性病変、癌、乳腺：線維囊性病変、癌、子宮：平滑筋腫、中枢神経：macrocephaly, mental retardation, Dysplastic gangliocytoma of the cerebellum
遺伝性びまん型胃癌 (HDGC)	CDH1	びまん型胃癌 (印環細胞癌)	乳腺小葉癌
家族性消化管間質腫瘍	KIT, PDGFRA	多発GIST	Cajal間質細胞過形成
神経線維腫症1型	NF1	GIST	神経線維腫、皮膚斑、骨病変、眼病変、脳脊髄腫瘍、視覚細胞腫、悪性末梢神経腫瘍
Li-Fraumeni 症候群	TP53	胃癌、大腸癌、肺癌	骨軟部肉腫、副腎皮質癌、脳腫瘍、乳腺、急性白血病
Alport 症候群	COL4A5, COL4A3, COL4A4	腎臓、大腸癌、肺癌	慢性腎臓病、聴覚障害、白内障、眼底病変、脳脊髄腫瘍、視覚細胞腫、悪性末梢神経腫瘍
多発性内分泌腺腫症1型	MEN1	膵・消化管神経内分泌腫瘍	慢性甲状腺炎、副腎皮質腫瘍、下垂体腺腫、副腎皮質腫瘍、胸腺・気管支神経内分泌腫瘍
von Hippel Lindau 病	VHL	膵・十二指腸神経内分泌腫瘍	中枢神経や網膜の血管腫、腎細胞癌、副腎褐色細胞腫、精巣上体腫瘍

こんなにある！ 病理学的に特徴的な消化器病変を呈するおもな遺伝性疾患-抜粋-			
疾患名	原因遺伝子等	消化器病変	消化器外病変
家族性大腸腺腫症	APC	大腸腺腫性ポリポシス、大腸癌、胃癌様ポリープ、胃癌、肝芽腫、胆道癌	軟部テスモイド腫瘍、皮膚鱗状表皮腫、骨腫、歯牙奇形 (Gardner症候群)、髄芽腫 (Turcot症候群)
Lynch 症候群	ミスマッチ修復遺伝子 (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) および関連遺伝子 (EPCAM)	大腸癌、胃癌、小腸癌、胆道癌	子宮内膜癌、尿道上皮癌、卵巣癌、脳腫瘍 (Muir-Torre症候群)
若年性ポリポシス症候群	SMAD4, BMPR1A	過誤腫性ポリープ、大腸癌	心、中枢神経、軟部、泌尿生殖系の奇形、血管奇形 (遺伝性出血性末梢血管拡張症の合併)
Peutz-Jeghers 症候群	STK11	過誤腫性ポリープ (消化管、脾)	卵巣・性索間質系腫瘍 (with annular tubules, SCTAT)、子宮頸癌、精巣セルトリ細胞性腫瘍、乳腺、皮膚・色素沈着
PTEN過誤腫・腫瘍症候群 (Cowden 症候群, Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群)	PTEN	腸管過誤腫性ポリープ、異型腺癌形成	皮膚：外毛根鞘腫、甲状腺：増殖性病変、癌、乳腺：線維囊性病変、癌、子宮：平滑筋腫、中枢神経：macrocephaly, mental retardation, Dysplastic gangliocytoma of the cerebellum
遺伝性びまん型胃癌 (HDGC)	CDH1	びまん型胃癌 (印環細胞癌)	乳腺小葉癌
神経線維腫症1型	NF1	GIST	神経線維腫、皮膚斑、骨病変、眼病変、脳脊髄腫瘍、視覚細胞腫、悪性末梢神経腫瘍
Li-Fraumeni 症候群	TP53	胃癌、大腸癌、肺癌	骨軟部肉腫、副腎皮質癌、脳腫瘍、乳腺、急性白血病

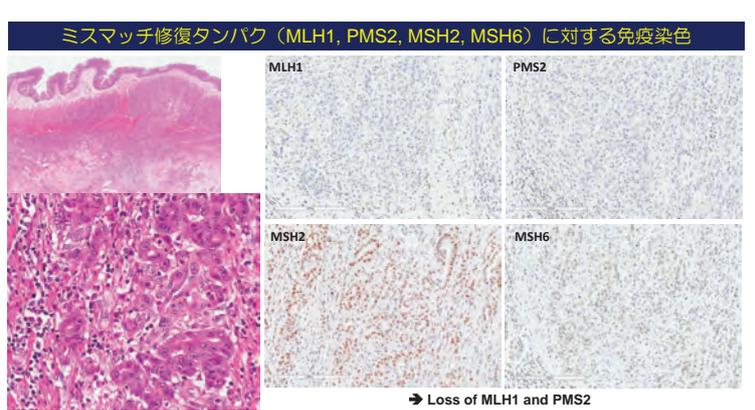
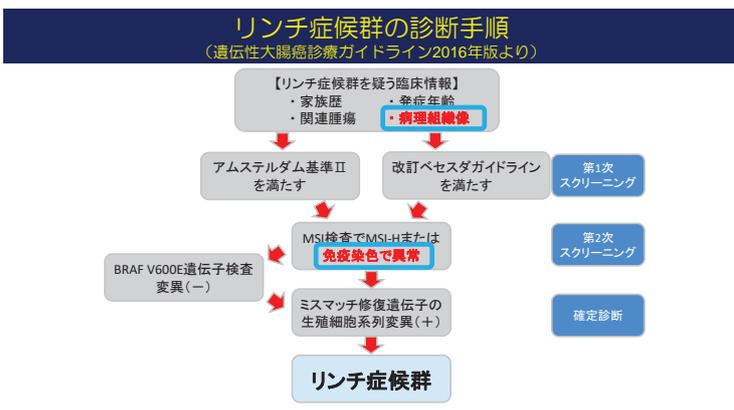
こんなにある！ 病理学的に特徴的な消化器病変を呈するおもな遺伝性疾患-抜粋-			
疾患名	原因遺伝子等	消化器病変	消化器外病変
家族性大腸腺腫症	APC	大腸腺腫性ポリポシス、大腸癌、胃癌様ポリープ、胃癌、肝芽腫、胆道癌	軟部テスモイド腫瘍、皮膚鱗状表皮腫、骨腫、歯牙奇形 (Gardner症候群)、髄芽腫 (Turcot症候群)
Lynch 症候群	ミスマッチ修復遺伝子 (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) および関連遺伝子 (EPCAM)	大腸癌、胃癌、小腸癌、胆道癌	子宮内膜癌、尿道上皮癌、卵巣癌、脳腫瘍 (Muir-Torre症候群)
若年性ポリポシス症候群	SMAD4, BMPR1A	過誤腫性ポリープ、大腸癌	心、中枢神経、軟部、泌尿生殖系の奇形、血管奇形 (遺伝性出血性末梢血管拡張症の合併)
Peutz-Jeghers 症候群	STK11	過誤腫性ポリープ (消化管、脾)	卵巣・性索間質系腫瘍 (with annular tubules, SCTAT)、子宮頸癌、精巣セルトリ細胞性腫瘍、乳腺、皮膚・色素沈着
PTEN過誤腫・腫瘍症候群 (Cowden 症候群, Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群)	PTEN	腸管過誤腫性ポリープ、異型腺癌形成	皮膚：外毛根鞘腫、甲状腺：増殖性病変、癌、乳腺：線維囊性病変、癌、子宮：平滑筋腫、中枢神経：macrocephaly, mental retardation, Dysplastic gangliocytoma of the cerebellum
遺伝性びまん型胃癌 (HDGC)	CDH1	びまん型胃癌 (印環細胞癌)	乳腺小葉癌
神経線維腫症1型	NF1	GIST	神経線維腫、皮膚斑、骨病変、眼病変、脳脊髄腫瘍、視覚細胞腫、悪性末梢神経腫瘍
Li-Fraumeni 症候群	TP53	胃癌、大腸癌、肺癌	骨軟部肉腫、副腎皮質癌、脳腫瘍、乳腺、急性白血病

リンチ症候群 Lynch syndrome (LS)

- 主にミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系別病的バリエーションを原因とする常染色体顕性遺伝性疾患
- 原因遺伝子：MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM
- 原因遺伝子の野生型アリルにsecond hitが加わることでミスマッチ修復機構が損なわれ、マイクロサテライト領域の不安定性(microsatellite instability, MSI)が生じる(MSI-High)。
- LS関連腫瘍の累積発生率 (70歳まで)

大腸癌	50~74%(男性)	小腸癌	2.5~4.3%
	30~52%(女性)	胆道癌	1.4~2.0%
子宮内膜癌	28~60%	肺癌	0.4~3.7%
胃癌	5.8~13%	腎盂・尿管癌	3.2~8.4%
卵巣癌	6.1~13.5%	脳腫瘍	2.1~3.7%

(遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016年版より)



家族性大腸腺腫症 Familial Adenomatous Polyposis (FAP)

- 大腸全域にびまん性に100～数千・数万個の腺腫性ポリープが多発する遺伝性疾患
- 大部分はAPC遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションによる
- 常染色体顕性遺伝
- 大腸外随伴病変として、胃底腺ポリポーシス、胃腺腫、十二指腸腺腫、空・回腸腺腫、デスモイド腫瘍、頭蓋骨腫、甲状腺癌、などがあり、消化管に発生するものは癌化の可能性がある

家族性大腸腺腫症 Familial Adenomatous Polyposis (FAP)

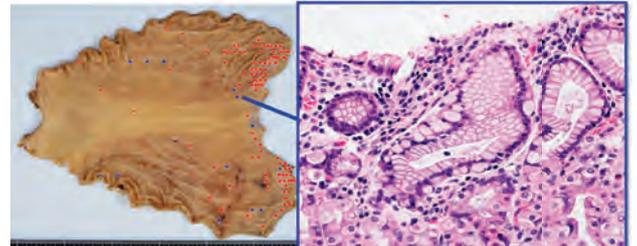


遺伝性びまん型胃癌 Hereditary Diffuse Gastric Cancer (HDGC)

- ニュージーランド・マオリ族 胃癌好発家系の報告を嚆矢とする遺伝性胃癌 (Jones, 1964)
- CDH1 遺伝子の病的バリエーションが主な原因 (Guilford, 1998)
- 常染色体顕性遺伝
- 欧米では全胃癌の1-3%と報告
本邦では稀 (HP感染による散発性胃癌が多く顕在化せず)
- びまん型**胃癌, 乳腺小葉癌の発生を特徴とする他、大腸癌や前立腺癌の報告も
- びまん型 = Laurén's diffuse type に相当 ※実際には印環細胞癌を多く認める

遺伝性びまん型胃癌 Hereditary Diffuse Gastric Cancer (HDGC)

多発印環細胞癌 + 上皮内印環細胞癌



本日の内容

- 食道：臓器の特徴と、腫瘍の臨床病理学的特徴
- 胃：臓器の特徴と、腫瘍の臨床病理学的特徴
- 大腸：臓器の特徴と、腫瘍の臨床病理学的特徴
- 臓器横断的事項①：神経内分泌腫瘍
- 臓器横断的事項②：消化管粘膜
- 臓器横断的事項③：遺伝性腫瘍

ご清聴
ありがとうございました！
祈 合格！！

(公社) 日本臨床細胞学会
第133回細胞検査士養成講習会
2024年7月20日19:20-21:00

がん研究会がん研究会
がん研究会 がん研究会

歯科・口腔領域（唾液腺を含む） の細胞診の試験対策

がん研究会有明病院病理部
佐藤由紀子

本日の内容

【細胞像】出題された或いは出題の可能性の高い疾患の解説
【筆記試験】過去の出題からみたキーワードまとめ
近年のトピックスと出題予想を追加

© 2022 日本臨床細胞学会 がん研究会 がん研究会

0

細胞検査士の要綱がないため以下参照
【細胞診関連重要事項】

1. **口腔粘膜の正常構造：**
咀嚼粘膜、被覆粘膜についてそれぞれの部位、特徴を説明できる。
2. **口腔がんの疫学：**
罹患率、死亡率、好発部位、5年生存率、経過・予後を説明できる。
3. **口腔がんの臨床的所見：**
色調的に赤・白・黒、ならびに形態学的に潰瘍形成・膨隆、硬結に関する診察・診断を説明できる。
4. **口腔癌過細胞診の適応**となる疾患を説明できる。
5. **口腔細胞診の特徴（婦人科細胞診との違い）：**
口腔上皮性異形成や口腔扁平上皮癌の病理/組織学的特徴を理解し、表層型・深層型異型細胞の所見および細胞診判定を説明できる。
 1. 細胞採取からスライドガラスに塗抹後、固定・染色するまでの一連の流れや注意点を説明できる。
 2. 口腔液状化検体細胞診 (liquid based cytology: LBC) に関して塗抹従来法と比較して利点・欠点を説明できる。
 3. 穿刺吸引細胞診 (fine needle aspiration cytology: FNAC) の適応 (唾液腺・顎骨・リンパ節病変) と手技を説明できる。

細胞診専門医教育研修要綱 (第二版) より 1

1

口腔粘膜基本

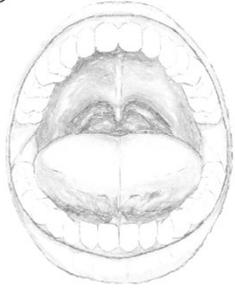
まずは基本の構造から

正常組織

- (1) 口腔粘膜

口を開いて見るところ、奥は咽頭
食べ物が当たる部分は角化あり

- (2) 顎骨
- (3) 唾液腺組織
- (4) リンパ節 (省略)



2

2

口腔癌の疫学 (1)：

- 口腔がんは顎口腔領域に発生する悪性腫瘍の総称。
- 病理組織学的に口腔がんの90%以上は扁平上皮癌。
- UICCやWHOは、頬粘膜、上歯肉/上顎歯肉 (上顎歯肉)、下歯肉/下顎歯肉 (下顎歯肉)、硬口蓋、舌、口腔底/口底 (口底) に発生した癌を口腔癌と定義している。
- 罹患率は1975年には2,100人、2005年には6,900人であったが、2015年には7,800人になると予測された (**全がんの1%**)。
- ただし、我が国のがん登録・統計は従前より「口腔と咽頭」を合わせた罹患数の集計である。

日本癌治療学会 がん診療ガイドラインより抜粋

3

口腔癌の疫学 (2)：

- 男女比は3:2と男性に多く、人口の高齢化に伴って口腔癌の罹患率も増加しつつある。
- 口腔癌の中では**舌癌**が最も多い。
- 喫煙や飲酒、化学的刺激、また歯や不良な歯科補綴装置による機械的刺激があり、発癌にかかわる特殊な環境と危険因子が複数存在することが特徴である。
- 口腔癌検診の意義は、口腔癌のみならず白板症や紅板症などの**前癌病変**、扁平苔癬、鉄欠乏性嘔下困難症 (Plummer-Vinson症候群)、梅毒などの**前癌状態**を含めて、OPMDを早期に診断し治療することにある。2005年WHOはこれらを区別せずにoral potentially malignant disorder (OPMD; 口腔潜在的悪性疾患) と呼ぶことを提唱

4

4

口腔癌の疫学 (3)：

- 検診での口腔癌と前癌病変の検出率は**0.99%**と報告されており (これは細胞診を実施しない検診も含む)、日本人における前癌病変の保有率は2.5%と報告されている。
- 口腔癌患者には同時性あるいは異時性に**重複癌**が発生することがある。口腔癌を含む頭頸部癌患者における重複癌の60~70%は上部消化管または肺に認められる。

5

5

口腔粘膜病変

エプーリス (Epulis)

- 歯肉に局限した反応性増殖性腫瘍の総称である。局所刺激により、歯肉結合組織や歯根膜から肉芽組織や結合組織が反応性に増殖するもの。

臨床像事項

- 若い人、女性 > 男性。(先天性エプーリスは新生児)
- 好発部位：有歯部の舌側や口蓋側の歯肉や無歯顎にも発生する。
- 慢性的に経過し、接触痛や刺激痛がある。
- 数mm~2cmくらいまでの境界明瞭な腫瘍。

組織像：

- 肉芽腫性エプーリスは特殊性炎の像でなく単なる肉芽腫からなる病変である。
- 血管腫性エプーリスは血管形成が著明である。
- 骨形成性エプーリスは骨・セメント質様甲組織の形成を伴ったものである。
- 巨細胞性エプーリスは筋腫細胞と多核巨細胞を含む。
- 上皮はびらん性により、反応性異型を伴うことがある。

細胞像：

- 上皮に異型を認めることがあり注意が必要である。

6

口腔粘膜病変

口腔扁平苔癬 (Lichen planus)

- WHO2005から口腔腫瘍で癌の発生リスクが示される前がん状態と記載され、WHO2022 (beta版) においても口腔潜在的悪性疾患 (OPMD) に含まれる。

臨床像事項

- 40歳代女性に多い。
- 好発部位：両側頬
- 慢性的に経過し、接触痛や刺激痛がある。
- 白色の線状、網目状、レース状、環状、丘疹状を呈するもの、発赤、びらんを伴うものがある。

組織像：

- 上皮突起の鋸歯状増殖
- 基底細胞の液状変性
- 上皮直下の帯状のリンパ球浸潤
- コロイド小体 (Civatte体)

細胞像：

- 角化傾向を示す扁平上皮細胞で、ケラトヒアリン顆粒を有する。
- 炎症細胞を背景とする。

7

口腔粘膜病変

白板症 (Leukoplakia)

(本来の定義は上皮過形成)

- 白色の板状ないし斑状を示す病変の**臨床診断名**である。
- WHO2005から「正常なものと比較して、形態的に癌が発生しやすい状態に變化した組織」として、WHO2022 (beta版) においても口腔潜在的悪性疾患 (OPMD) に含まれる。

臨床像事項

- 40-60歳代男性に多い。
- 好発部位：舌、頬、歯肉、口底
- 局所の機械的刺激やビタミン欠乏、性ホルモンの欠乏が挙げられる。
- 白板型、紅斑混合型、丘型に分類され、紅斑混合型と丘型が癌化しやすいとされている。

組織像：

- 過角化・過錯角化・上皮過形成 (これのみが本来の白板症)、上皮性異形成、上皮内癌、扁平上皮癌

細胞像：

- それぞれの組織に対応した細胞が採取される。

8

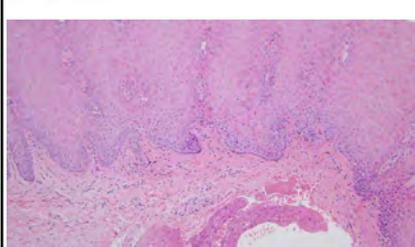
追加

軽度異形成の細胞診



9

軽度異形成の組織診



構造異型
不規則な細胞重層
基底細胞の極性喪失
滴状の上皮釘脚の形態
細胞分裂の増加
上皮表層の細胞分裂
棘細胞層内の角化や単一細胞角化
釘脚内の角化真珠
上皮細胞の接着喪失

10

口腔粘膜病変

尋常性天疱瘡 (Pemphigus vulgaris)

- 全身に表皮内水疱を形成する皮膚疾患である。初期には口腔粘膜の特に頬粘膜に発生する。抗表皮細胞膜物質に対する自己抗体 (IgG) の関与により、上皮間に棘細胞性水疱を生じる自己免疫性疾患である。

臨床事項

- 粘膜優位型と皮膚型がある。
- 口腔粘膜では歯肉、口唇、頬粘膜、口蓋粘膜などに広く発現する。
- 病変部周囲を擦過すると上皮は容易に剥離する (Nikolsky現象)。

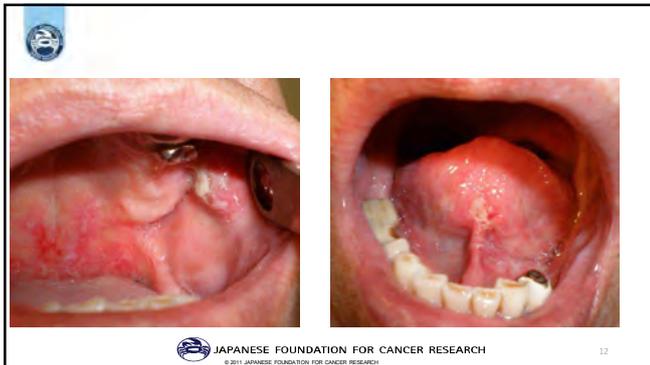
組織像：

- 基底細胞層は間質に残り、棘細胞層間は剥離し、上皮内水疱形成がTzanck細胞がみられる。

細胞像：

- 炎症性背景にTzanck細胞をみる。
- クロマチンが均等に分布し、核小体が小型の細胞で細胞質は辺縁部が濃染し、核周囲が明るい淡染性を示す。

11



12

粘膜良性腫瘍

乳頭腫 (Squamous cell papilloma)

- 口腔粘膜上皮が直下の線維性結合組織を伴って外向性、乳頭状に増殖する良性上皮性腫瘍である。ヒトパピローマウイルス (Human Papilloma Virus: HPV) の感染に関連するとされる。

臨床像事項

- 青年期以降、男女差なし。
- 好発部位：舌、口唇、歯肉、口蓋など
- 肉眼的に乳頭状、疣贅状、樹枝状、小顆粒状やカリフラワー状を呈する。
- 発生原因は慢性刺激やHPV感染が考えられている。

組織像：

- 重層扁平上皮はその下の血管結合組織を伴い、外向性、乳頭状に増殖する。
- 上皮は過角化や過錯角化が認められる。

細胞像：

- オレンジG好性の表層型扁平上皮細胞がみられ、無核扁平上皮細胞も多くみられる。クロマチンの増量は少ない。

13

乳頭腫の細胞診 追加

オレンジG好性を示す表層型扁平上皮細胞の増加がみられ、無核扁平上皮細胞の増加もみられる。核の腫大が軽度の大小不同がみられる。

14

乳頭腫の組織診 追加

15

口腔潜在的悪性疾患

紅板症 (Erythroplakia)

- 紅板症は白板症と同様に異形成病変である。鮮紅色ピロッド様の斑状を呈する病変の臨床診断名である。紅板症の癌化率は30-70%と高い。

臨床像事項

- 50-70歳。性差は明らかでない。
- 好発部位：舌縁、口腔底、軟口蓋など。
- 肉眼的に紅色ピロッド状を示す。
- 白板症より癌化率が高い。

組織像：

- 高度異形成や上皮内癌と診断されることが多い。

細胞像：

- 炎症性背景に、細胞質が厚くオレンジGにて光輝性を示す角化異常細胞がみられる。
- 癌である場合には深層型の異型細胞が採取されてくる。

16

粘膜悪性腫瘍

扁平上皮癌 (Squamous cell carcinoma)

- 口腔粘膜から発生する悪性腫瘍は大半が扁平上皮癌 (角化型) である。

臨床像事項

- 40-60歳。男性に2-3倍。
- 好発部位：舌縁、歯肉、頬、口腔底、口蓋など。
- 肉眼的に外方性増殖型と内方性増殖型がある。
- 高齢化に伴い、全口腔癌患が増加している。死亡率が高い。

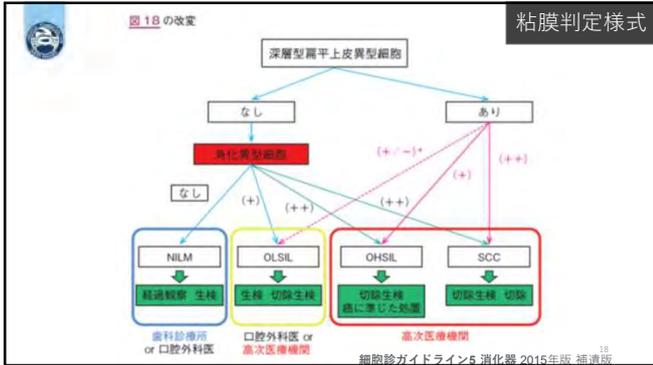
組織像：

- 大小の胞巣を形成しながら浸潤する。
- 核の腫大や核多量クロマチンの増量、核小体の明瞭化、核形不整などがみられる。

細胞像：

- 細胞質に厚みがあり、オレンジGにて光輝性を示す角化傾向の強い腫瘍細胞がみられる。
- 深層型の異型細胞が採取されにくい。

17



18

まずは基本の構造から

正常組織

- (1) 口腔粘膜
- (2) 顎骨
- (3) 唾液腺組織
- (4) リンパ節 (省略)

19

エナメル上皮腫 (Ameloblastoma) 顎骨内病変

• 歯原性上皮からなり、歯原性外肺葉性間葉組織を伴わない代表的な歯原性腫瘍である。

臨床像事項

- 20-30歳代、男性にやや多い。
- 好発部位：下顎大臼歯部～下顎枝。
- 顎骨の膨隆を来し、多房性の投下像を身と縁ることがある。
- 親知らずなどの埋伏歯を含むことが多い。

組織像：

- 濾胞状ないし島状を呈し、実質辺縁にはないエナメル上皮に似た円柱状～立方状細胞が配列し内部に星状網に類似した多角形細胞がその存在する。
- しばしば扁平上皮化生を認める。

細胞像：

- 顎円形核を有する小型の歯原性上皮細胞が単層性を伴い出芽する。細胞質はライトブルーリン好性で一部に突起も観察される。

20

歯原性角化嚢胞 (Odontogenic keratocyst) 非腫瘍性病変

• 歯原性上皮からなり、歯原性外肺葉性間葉組織を伴わない代表的な歯原性腫瘍である。

臨床像事項

- 20-40歳代、男性にやや多い。
- 好発部位：下顎大臼歯部～下顎枝。
- 境界明瞭で単房性～多房性の透過像を示す。
- WHO2005で腫瘍となったが、WHO2017で非腫瘍に戻った。

組織像：

- 嚢胞壁は錯各科を呈する縦走扁平上皮により被覆され、上皮基底細胞は高円柱状で輪状配列を示す。

細胞像：

- 多数の角化型扁平上皮細胞、歯原性上皮細胞および無核の角化型扁平上皮細胞(角質片)が認められる。
- 鑑別は含歯性嚢胞、エナメル上皮腫、扁平上皮癌が挙げられる。

21

キーワードまとめ (歯科口腔)

- 口腔癌は舌癌が多く(50-60%)、舌縁に多い
- 口腔癌=舌癌は男性に多い
- 高分化扁平上皮癌が多い
- 表層分化を示す
- 転移はリンパ節転移 (X 血行性、O リンパ行性)
- 尋常性天疱瘡 — Tzanck細胞 (Xウイルス感染)
- 口腔粘膜は角化型と非角化型の部がある
- 口腔悪性黒色腫は口蓋に多い
- 白板症はタバコ、義歯などの接触 (Xウイルス感染) 癌化は約3~14.5%
- 口腔細胞診は採取細胞少ない、液化検体が適する
- IFN (鑑別困難) では再検査あるいは組織診を勧める

22

キーワードおまけ (頭頸部)

- HPV --- 中咽頭がん
- EBV --- 上咽頭がん
- 頭頸部癌 -- 扁平上皮癌 (X腺癌)

23

中咽頭癌のp16判定の問題

頭頸部癌取り扱い規約第6版[補訂版]

- **HPV陽性 (を拾い上げるための基準)**
- 切片の検鏡上、70%以上の腫瘍細胞の核にp16陽性像を認める場合をsquamous cell carcinoma, HPV-positiveとして判定。
- 尚、AJCC 75%

• P16が一部で陽性でp16 positiveと書いた場合に、臨床医にHPV陽性と誤認されることが多々発生し、治療強度を弱めたことで影響を受ける症例が出ている。

24

腫瘍の分類と類似した基本構造

- 導管構造(+)
- 外胚葉由来

腺房 腺房細胞癌 分泌癌	介在部導管 多形腺腫 腺様嚢胞癌 基底細胞腺腫/腺癌 上皮筋上皮癌	線条部導管 ワルチン腫瘍 オンコサイトーマ オンコサイト癌	排出管 粘表皮癌 唾液腺導管癌 扁平上皮癌 導管乳頭腫 ²⁵
---------------------------	--	---	--

25

粘液嚢胞 (Mucous cyst)

唾液腺病変

- 口腔粘膜に発生する嚢胞として最も頻発する。小唾液腺に好発し、小さいものは粘液瘤と呼ぶ。咬傷などの排泄導管の損傷の結果生ずる。舌尖下面のものはBlandin-Nuhn嚢胞と呼ぶ

臨床像事項

- 特定の年齢、性別なし。
- 好発部位：下唇。
- 粘膜面は隆起し、半透明の色調を呈し、波動を触れる柔らかい腫瘍。
- 内容液が穿刺される機会がある。

組織像：

- 嚢胞壁は粘液、炎症性細胞浸潤、泡沫状細胞、粘液肉芽腫を形成する。
- 嚢胞壁には粘液食細胞が多数浮遊する。
- 上皮の被覆は導管の閉塞により発生した場合に確認される(停滞型)。

細胞像：

- 粘液性の背景に炎症性細胞と粘液食細胞が観察される。
- 間質が多い場合には鑑別が唾液腺腫瘍となる。

26

多形腺腫 (Pleomorphic adenoma)

唾液腺腫瘍

- 唾液腺腫瘍のなかで最も高頻度 (55-70%) にみられる良性腫瘍である。耳下腺に最も多く、比較的境界明瞭な腫瘍を形成する。

臨床像事項

- 30-50歳。女性に多い。
- 好発部位：耳下腺 (浅葉90%)、顎下腺、小唾液腺 (主に口蓋腺)
- 肉眼的に発育緩慢で境界明瞭な腫瘍。再発はしばしば多発性。
- 5-10%に悪性転化を見ることがある。

組織像：

- 腫瘍は導管上皮細胞と筋上皮細胞への分化をハヤシ細胞が相性を示す。
- 粘液腫様間質や軟骨などの形成がある。
- 筋上皮は上皮様、基底細胞様、形質細胞様、淡明、星状および筋腫形などの形態をとる。

細胞像：

- ライトグリーン染色性あるいは淡紫色を呈する。May-Giemsa染色で赤紫の異染色性を示す。
- 鑑別は筋上皮腫、基底細胞腺腫などがある。

27

多形腺腫の細胞像

腫瘍性筋上皮の紡錓形細胞と軟骨様基質の形成を認める。軟骨様基質は多形腺腫とする所見として重要である。

28

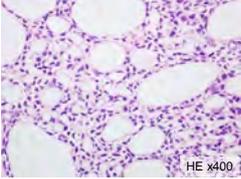
症例1 多形腺腫

40歳代男性。顎下腺。腫瘍は粘液腫様間質、腫瘍性筋上皮からなり、一部に腺管形成を示す導管形成を認める。

29

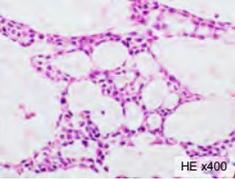
多形腺腫と鑑別すべき腫瘍

腺様嚢胞癌



HE x400

多形腺腫



HE x400

篩状の構造をとり、構造は類似する。細胞の形態は異なる。
多形腺腫ではplasmacytoidな形態を示す腫瘍性筋上皮からなる。

30

唾液腺腫瘍

ワルチン腫瘍 (Warthin's tumor)

腺リンパ腫や乳頭状リンパ腫性嚢胞腺腫と呼ばれていた。多発することもあり、喫煙との関連が強いとされる。

臨床像事項

- 50歳以降。男性に多い。
- 好発部位：ほぼ耳下腺
- 肉眼的に両側性に多発することがある。
- 喫煙との関連が強い。
- 壊死を伴うことがある。

組織像：

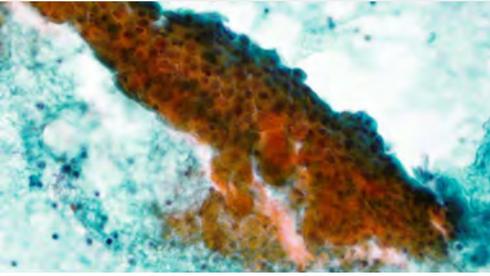
- 好酸性細胞と成熟したリンパ組織からなる。
- 腺管上皮は二相性を示し、内側は高円柱状、外側は立方状の基底細胞からなる。
- 粘液化生と扁平上皮化生がある。

細胞像：

- リンパ球を背景に好酸性細胞の集塊を認める。
- 無核の好酸性細胞を認めたり、化生性の扁平上皮や、粘液細胞を認めることあり。

31

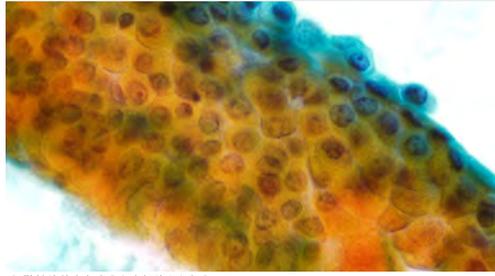
ワルチン腫瘍の細胞像



穿刺吸引。Pap染色。リンパ球を背景に、好酸性で顆粒状の細胞質を有する上皮細胞集塊がある。

32

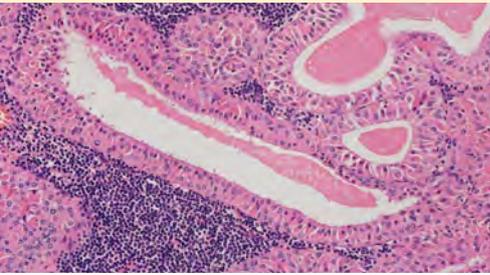
ワルチン腫瘍の細胞像



好酸性胞体を有する上皮細胞からなる。

33

ワルチン腫瘍の組織像



上皮は2層性を示し、内側は高円柱状の好酸性胞体を有する細胞、外側は立方状の基底細胞から構成される。

34

唾液腺腫瘍

粘表皮癌 (Mucoepidermoid carcinoma)

原発の中で最も多い悪性腫瘍である (3-15%)。CRTC1-MAML2, CRTC3-MAML2の融合遺伝子が組織型特異的に確認される。

臨床像事項

- 30-50歳。若年にも多い。
- 好発部位：耳下腺、小唾液腺にも発生。
- 低および中間悪性度は女性に多く、高悪性度は男性に多く、予後不良である。

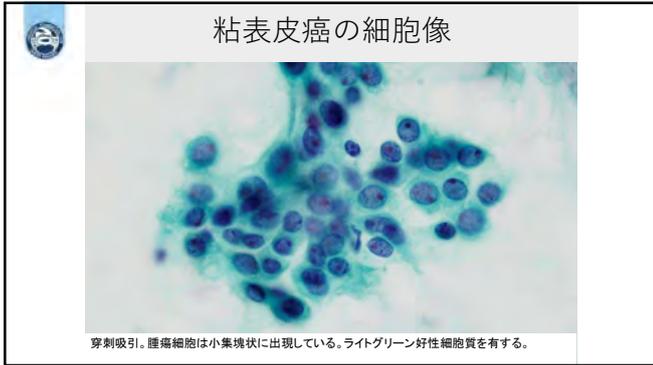
組織像：

- 低悪性度では大小の嚢胞形成がある。
- 粘液細胞と扁平上皮細胞および**中間細胞**が種々の割合で混在する。
- 扁平上皮細胞に角化は出ないとされる。

細胞像：

- 扁平上皮細胞と粘液空胞を認める細胞がみられ、角化はみられない。

35



36



37



38

唾液腺腫瘍

腺様嚢胞癌
(Adenoid cystic carcinoma)

- 全唾液腺腫瘍の5-10%で、発育は緩慢であるが、痛みや麻痺の症状を生ずることが多い。リンパ節転移は少なく、肺・肝・骨転移を認める。MYB-NFIB, MYBL1-NFIBの融合遺伝子が確認される。

臨床像事項

- 40-60歳。女性に多い。
- 好発部位：顎下腺、耳下腺、小唾液腺（主に口蓋腺）
- 肉眼的に結節を形成することもあるが、ある時点から境界不明瞭な発育を示す。
- 肺転移から発見されることもある。

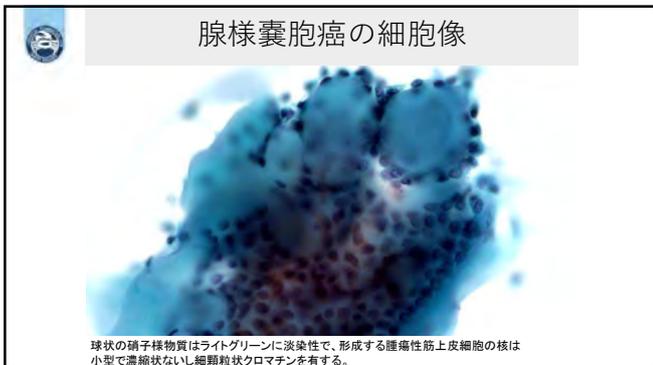
組織像：

- 過角化上皮細胞と基底細胞様の腫瘍性筋上皮細胞からなる。
- 筋上皮細胞による篩状構造が特徴である。

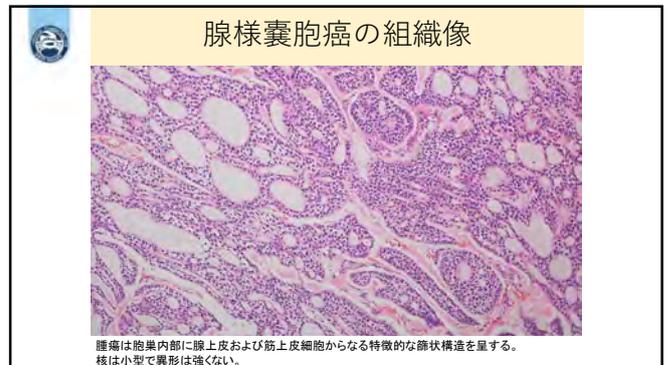
細胞像：

- ライトグリーン好性の球状硝子様物質が多数みられる。
- 単調な集塊あるいは密な集塊を形成すると診断に苦慮する。

39

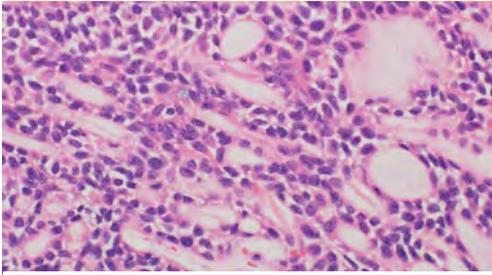


40



41

腺様嚢胞癌の組織像



篩状構造は偽腺腔と腺管が混在している。

42

唾液腺腫瘍

腺房細胞癌 (Acinic cell carcinoma)

• 原発の中で多い悪性腫瘍である (7-18%)。経過が長く低悪性度癌に分類される。NR4A3のrearrangementが組織型特異的に確認される。

臨床像事項

- 30-50歳女性。小児にも多い。
- 好発部位：耳下腺、小唾液腺にも発生。
- 経過が長く長期経過し、局所再発も違発性である。

組織像：

- 漿液性腺房様細胞と介在部導管上皮様細胞からなる。
- 充実性、微小嚢胞状、乳頭/嚢胞状、濾胞状、腺状があった。

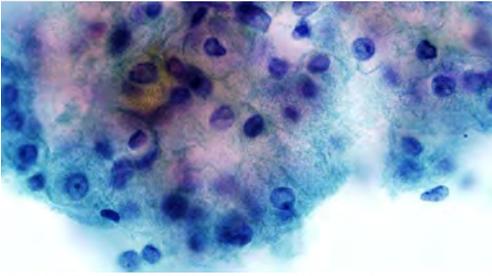
細胞像：

- 緩やかな結合を示す腺房様集塊を形成し、細胞質はライトグリーン淡染性で細胞異型に乏しい。



43

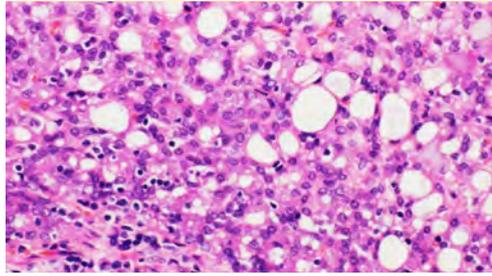
腺房細胞癌の細胞像



泡沫状細胞質を有する腫瘍細胞が充実性増殖を示す集塊状にみられる。

44

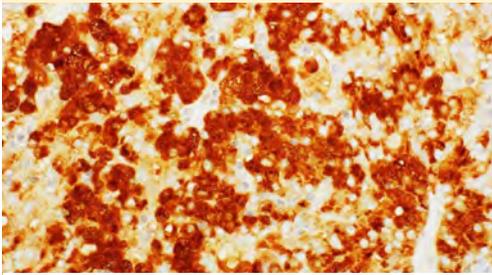
腺房細胞癌の組織像



小嚢胞状構造をとり、増殖する介在導管型細胞からなる。

45

腺房細胞癌の組織像



抗α-アミラーゼ抗体が腫瘍細胞に陽性を示す。

46

唾液腺腫瘍

分泌癌 (Secretory carcinoma)

• 腺房細胞癌に分類されたいうちの一部の亜型がこの分類に属した。経過が長く低悪性度癌に分類される。ETV6-NTRK3の融合遺伝子が組織型特異的に検出される。

臨床像事項

- 30-50歳。男性にやや多い。
- 好発部位：耳下腺に多い。
- 腺房細胞癌と類似した経過をとる。

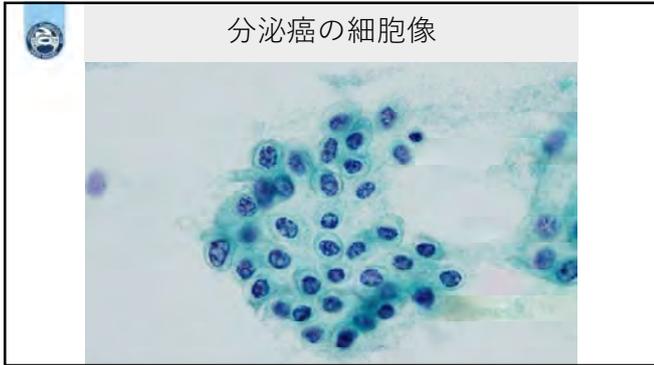
組織像：

- 豊富な好酸性の細胞質でチモゲン顆粒を欠く。
- コロイド様の分泌物を容れる。

細胞像：

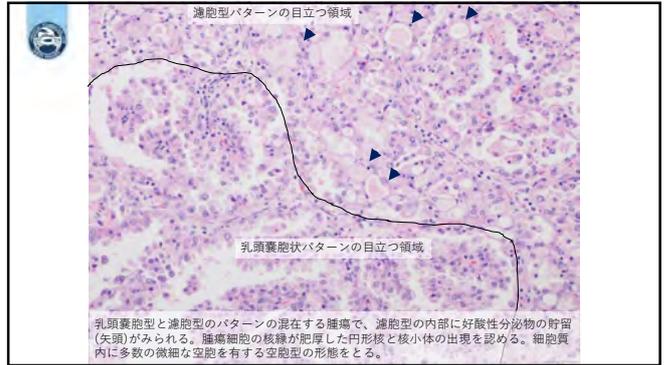
- 細胞質内に微小空胞を有する空胞型細胞や好酸性細胞が主体で増殖する。

47

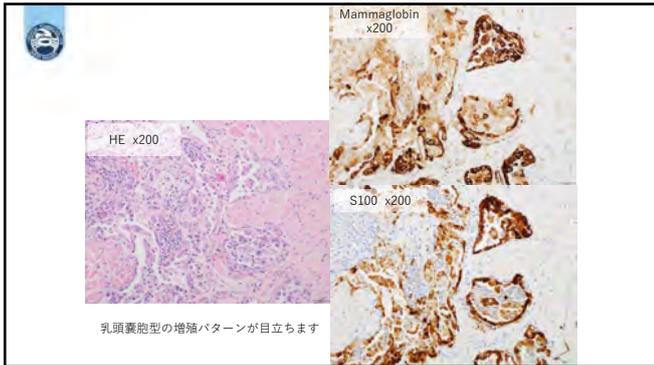


分泌癌の細胞像

48



49



50

唾液腺導管癌 (Salivary duct carcinoma)

- 全唾液腺腫瘍の1-2%とされる。多形腺腫由来癌の癌腫成分としてみられることがある。近年ではさほど稀ではない。高悪性度の悪性腫瘍で、HER2陽性の比率が高い。

臨床像事項

- 50歳以上。男性。
- 好発部位：耳下腺、小唾液腺にも発生。
- 急速に増大し、顔面神経麻痺や疼痛を伴うことが多い。

組織像：

- 胞巣状、乳頭状、篩状の増殖を示し、Roman-bridgeやcometo necrosisを伴う。
- Androgen receptor, GCDPF15, HER2が陽性を示す。

細胞像：

- 壊死背景に重積またはシート状配列を呈する集塊として出現する。
- 核異型が目立ち、核分裂像も観察される。

唾液腺腫瘍

51

唾液腺導管癌の細胞像

細胞質が比較的豊富でライトグリーン好性顆粒状を呈する。N/C比が低い細胞など多彩な像を示す。

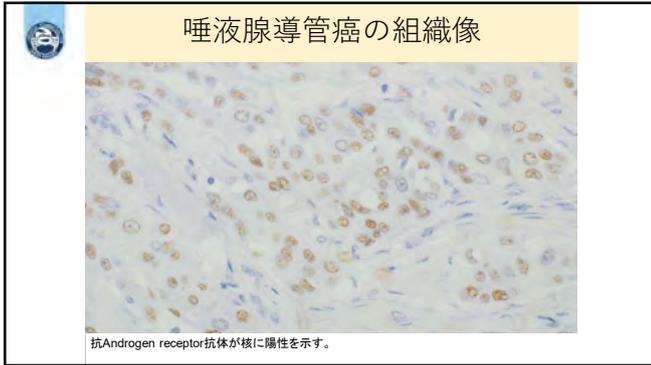
52

唾液腺導管癌の組織像

神経周囲浸潤部において、コメド壊死を伴い篩状構造をとる。Roman-bridgeを認め、典型的な唾液腺導管癌の所見です。

53

9



54

唾液腺腫瘍

表6 唾液腺細胞診報告様式

表7 ミラノシステム

診断区分	悪性の危険度 (ROM)
I 不適正	25%
II 非腫瘍性	10%
III 意義不明な異型 (AUS)	20%
IV A 腫瘍; 良性	<5%
IV B 腫瘍; 良悪性不明な唾液腺腫瘍 (SUMP)	35%
V 悪性の疑い	60%
VI 悪性	90%

細胞診ガイドライン5 消化器 2015年版 補遺版 55

55

- キーワードまとめ1 (唾液腺編)
- 多形腺腫にてMay-Giemsa染色で異染性を示す
 - 基底細胞腺腫にてMay-Giemsa染色で異染性を示す
 - Warthin 腫瘍は喫煙と関連、耳下腺、化生 (扁平上皮、粘液)
 - 粘表皮癌は中間細胞と粘液細胞、扁平上皮細胞からなる
 - 腺房細胞癌はジアスターゼ消化PAS反応陽性顆粒 (チモゲン顆粒)
 - 腺様嚢胞癌は硝子球、節状、神経周囲浸潤が目立つ
 - 唾液腺原発の扁平上皮癌は稀で耳下腺内リンパ節転移との鑑別要
 - 唾液腺導管癌はAR, GCDPF15, HER2が陽性 (×ER),
 - 乳腺相似分泌癌 (分泌癌) は *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子
 - 唾液腺組織は外肺葉由来 (×内胚葉)

56

- キーワードまとめ2 (唾液腺編)
- 二相性 (筋上皮の関与) あり**
 - 多形腺腫
 - 腺様嚢胞癌
 - 基底細胞腺癌 etc.
 - 二相性 (筋上皮の関与) なし**
 - 粘表皮癌
 - 腺房細胞癌
 - 乳腺相似分泌癌 etc.
 - 好酸性細胞 (オンコサイト) からなる腫瘍**
 - ワルチン腫瘍
 - オンコサイトーマ
 - オンコサイト癌
 - 唾液腺導管癌
 - 稀なオンコサイト化生を伴う粘表皮癌や腺房細胞癌

57

- キーワードまとめ3 (唾液腺編)
- 融合遺伝子一覧
- 多形腺腫 — *O-PLAG1, HMGA2-O*
 - 粘表皮癌 — *CRTC1-MAML2, CRTC3-MAML2*
 - 腺様嚢胞癌 — *MYB-NFIB, MYBL1-NFIB*
 - 分泌癌 — *ETV6-NTRK3*
 - 腺房細胞癌 — *NR4A3 rearrangement*
 - 硝子明細胞癌 — *EWSR1-ATF1, EWSR1-CREM*
- 男性に多いのは高悪性度癌、女性に多いのは低悪性度癌
 - ワルチン腫瘍は喫煙との関連が高い (喫煙率高いのは男性)
 - 唾液腺細胞診報告様式 — ミラノシステム

58

- 第56回細胞検査士資格認定試験 (2023) 学科筆記試験-1
81. 高齢男性の耳下腺に好発する唾液腺腫瘍で正しいものはどれですか。
- × A. 粘表皮癌
 - × B. 腺房細胞癌
 - C. 腺様嚢胞癌
 - D. ワルチン腫瘍
 - E. 唾液腺導管癌
1. A. B 2. A. E 3. B. C 4. C. D 5. D. E
82. 多形腺腫の細胞像について正しい記述はどれですか。
- A. 粘液腫様物質は Giemsa 染色で異染性を示す。
 - × B. 腫瘍細胞が上皮細胞集塊からほつれ落ちる所見を認める。
 - × C. 奇形な形の大形核上上皮細胞はみられない。
 - × D. 化生性の扁平上皮細胞はみられない。
 - E. 新上皮細胞に細胞質空胞を認める。
1. A. B 2. A. E 3. B. C 4. C. D 5. D. E
84. 口腔細胞診について正しい記述はどれですか。
- × A. 深層空扁平上皮細胞の採取が重要である。
 - B. 扁平苔癬では, Tzanck (ワランツ) 細胞の出現が特徴的である。
 - × C. エナメル上皮癌は高齢者に好発する。
 - × D. 通常性天疱瘡はヘルペスウイルス感染が原因である。
 - E. 高齢症では, カンジダ症が最も頻度が高い。
1. A. B 2. A. E 3. B. C 4. C. D 5. D. E

59

第56回細胞検査士資格認定試験 (2023)
学科筆記試験-2

92. 口腔病変について誤っている記述はどれですか。
 1. 白斑は口腔粘膜の角化亢進による病変である。
 2. エプスタインは嚢内に発生する悪性腫瘍である。
 3. 扁平上皮癌のリスクファクターに口腔内不衛生がある。
 4. 扁平上皮癌の所属リンパ節への転移はまれである。
 5. 扁平上皮癌は舌縁部に好発する。

93. ワルチン腫瘍の細胞像について誤っている記述はどれですか。
 1. 好酸性細胞の細胞質は顆粒状を示す。
 2. 巣塊内に肥満細胞は混在しない。
 3. 青紫のリンパ球に傍若リンパ球が混在する。
 4. 嚢胞内腔液には壊死物質が含まれる。
 5. 軽度の核異型を伴う化生性扁平上皮細胞がみられる。

98. 唾液腺腫瘍について正しい記述はどれですか、2つ選んでください。
 1. 多形腺腫は悪性化しない。
 2. 結表皮嚢は粘液芽腫を示す。
 3. 腺様嚢腫は ETV6-NTRK3融合遺伝子を伴う。
 4. 唾液腺導管癌は免疫組織化学でエストロゲン・レセプターが高率に陰性である。
 5. 唾液腺細胞診報告様式のマニシステムには「意義不明な異型」のカテゴリーがある。

60

60

第56回細胞検査士資格認定試験 (2023)
細胞像診断試験

問38
 • 年齢69歳、男性
 • 主訴または臨床症状——耳下腺腫脹
 • 採取方法、染色法——穿刺吸引、Pap.染色
 • 解答 ①正常耳下腺細胞

問44
 • 年齢40歳、男性
 • 主訴または臨床症状——舌病変
 • 採取方法、染色法——擦過、Pap.染色
 • 解答 ③扁平上皮癌

問40
 • 年齢64歳、男性
 • 主訴または臨床症状——頬粘膜病変
 • 採取方法、染色法——擦過、Pap.染色
 • 解答 ②尋常性天疱瘡

問46
 • 年齢55歳、男性
 • 主訴または臨床症状——口腔内腫瘍
 • 採取方法、染色法——穿刺吸引、Pap.染色
 • 解答 ④腺様嚢胞癌

61

61

是非、細胞検査士さんになり
現場と一緒に勉強して
いきましょう！！



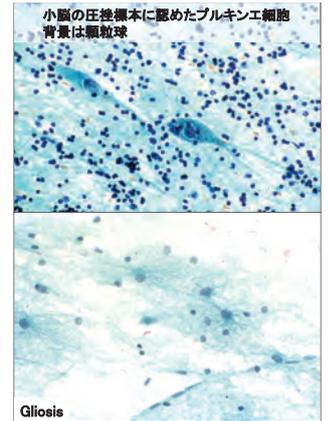
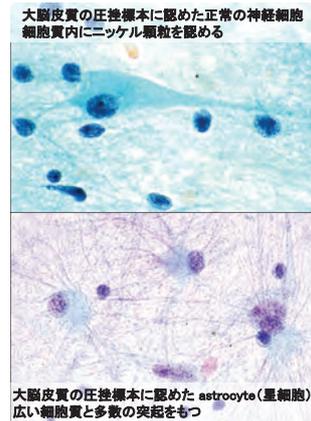
八幡平鏡池にて

62

62

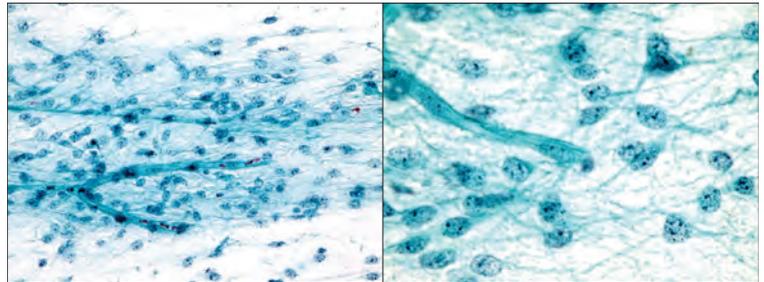
第133回細胞検査士養成講習会 中枢神経系

獨協医科大学埼玉医療センター
山崎泰樹



Diffuse astrocytoma びまん性星細胞腫

- ✓ 星細胞に類似の異型膠細胞からなる低異型度浸潤性神経膠腫で, 1q/19p 共欠失は認めない
- ✓ びまん性に発育・浸潤する星細胞腫である
- ✓ 明らかな分化, 中等度の多形性, 緩徐発育をみる
- ✓ WHO grade II
- ✓ 好発年齢: 若年成人(中央値 30代半ば)
- ✓ 発生頻度: 星細胞腫全体の 11~15%
- ✓ 好発部位: 前頭葉, 側頭葉など大脳半球(稀に脳幹や脊髄)

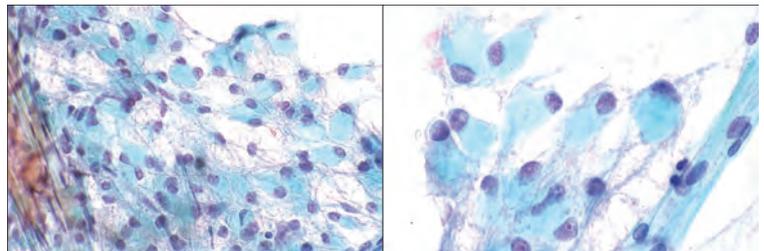


【所見】

- ✓ 正常の脳実質より細胞密度が高い
- ✓ 類円形核で核クロマチンの軽度増量を認める
- ✓ 細胞質は乏しく繊細な長い突起を伸ばす

Gemistocytic astrocytoma 肥胖細胞性星細胞腫

- ✓ びまん性星細胞腫の亜型である
- ✓ gemistocyte 肥胖細胞主体で増殖するびまん性星細胞腫
- ✓ 肥胖細胞が構成細胞の2割以上を占める
- ✓ 細胞が血管周囲で偽ロゼット配列を示すこともある
- ✓ しばしば血管周囲のリンパ節浸潤をみる
- ✓ 浸潤性の性格が強く, 退形成性星細胞腫へ悪性転化しやすい
- ✓ 予後がやや不良な一群とされる

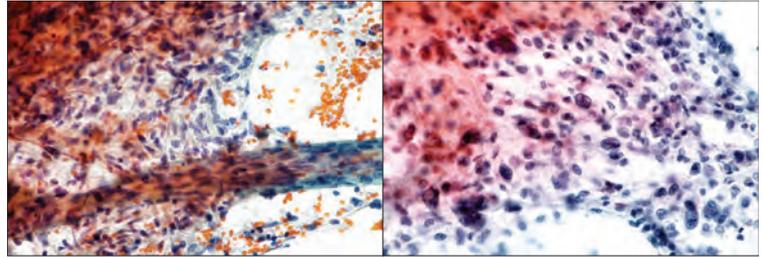


【所見】

- ✓ 核偏在性を示す
- ✓ 好酸性硝子様の広い細胞質を有する
- ✓ 類円形ないし多角形の細胞体で, 太く短い細胞突起が伸びる

Anaplastic astrocytoma 退形成性星細胞腫

- ✓ 局所的あるいは広範囲な退形成所見
- ✓ 高い増殖能を示しびまん性に浸潤する
- ✓ WHO grade III
- ✓ 好発年齢: 20~60代 性差: 男性にやや多い
- ✓ 好発部位: 大脳全体 (特に前頭葉)
- ✓ 多くは初発であり, 膠芽腫へ悪性転化する性質を備える
- ✓ 細胞密度が低くても核分裂像を認めれば診断可能である

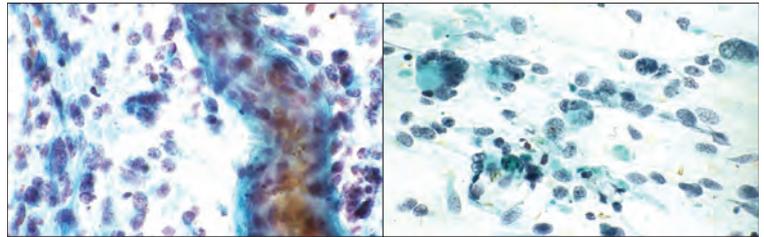


【所見】

- ✓ 細胞密度が高い
- ✓ 核の大小不同性を若干みる
- ✓ 類円形核で核クロマチンに濃淡を認める
- ✓ 血管壁の肥厚, 血管内皮細胞の増加をみる

Glioblastoma 膠芽腫

- ✓ 主として星細胞系の分化を示す高悪性度の浸潤性神経膠腫
- ✓ 核異型, 多形性, 核分裂像, 微小血管増殖, 壊死を呈する
- ✓ WHO grade IV
- ✓ IDH変異は膠芽腫の約10%を占める
- ✓ 好発年齢: IDH変異型 40代後半で性差はない
IDH野生型 高齢者(平均62歳)40歳未満は稀で男性にやや多い(1.35:1)
- ✓ 好発部位: 側頭葉, 頭頂葉, 前頭葉など大脳皮質 (特に皮質白質から深部灰白質に多い)
- ✓ IDH変異型のほうがIDH野生型に比し, 予後良好である

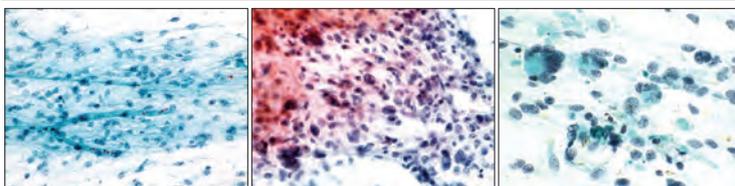


【所見】

- ✓ 背景に壊死をみることがある
- ✓ 著明な核の大小不同性
- ✓ 多形性を示す(時に多核巨細胞をみる)
- ✓ 核クロマチンに濃淡を認める
- ✓ 血管壁の肥厚, 血管内皮細胞の増加が著しい

浸潤性星細胞腫における形態的鑑別ポイント

組織型	WHO Grade	多形性	核分裂像	微小血管増生	壊死
びまん性星細胞腫	II	なし	なし	なし	なし
退形成性星細胞腫	III	なし	あり	なし	なし
膠芽腫	IV	あり	あり	あり	あり



Grade II

Grade III

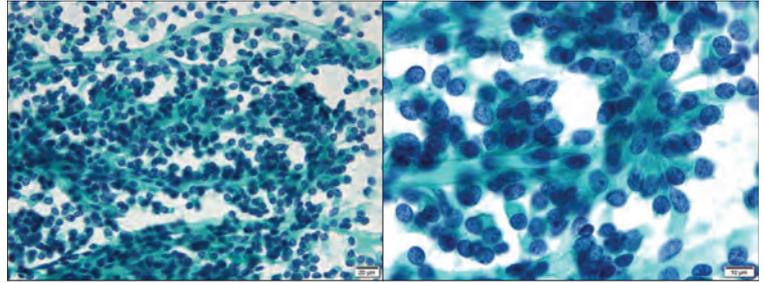
Grade IV

浸潤性星細胞腫における形態的鑑別ポイント

- 細胞密度と細胞異型
 - 悪性度が増すごとに細胞密度が高くなり, 異型度も強くなる
 - ✓ grade II: 細胞密度はやや高くなるが細胞異型は軽微
 - ✓ grade III: 細胞密度がより高く, 核クロマチンは粗顆粒状を示し異型性が強くなる
 - ✓ grade IV: 細胞密度は高く, 核の大小不同性が顕著である
- 毛細血管
 - 悪性度が増すごとに血管内皮細胞が増生するため, 内皮細胞の密度が高くなり, 血管壁も肥厚する
 - ✓ grade II: 内皮細胞はやや増加しているが, 血管壁の肥厚はみない
 - ✓ grade III: 内皮細胞が増加し, 血管壁も肥厚する
 - ✓ grade IV: Grade IIIに比し, 内皮細胞の増加が著明で, 血管壁も肥厚する

Ependymoma 上衣腫

- ✓ 類円形核と細長い突起を有する均一な小型細胞からなるグリア系腫瘍
- ✓ 血管周囲の無核帯(偽ロゼット)および(真性)上衣ロゼットの形成が特徴
- ✓ WHO の grade は明示されていない(従来は Grade II)
- ✓ 好発年齢と性差は発生部位によって異なる
(テント上:約30%, テント下:約60%, 脊髄:約10%)
- ✓ テント上(第4脳室):小児, 成人 やや男性優位
- ✓ 後頭蓋窩:小児 脊髄:成人

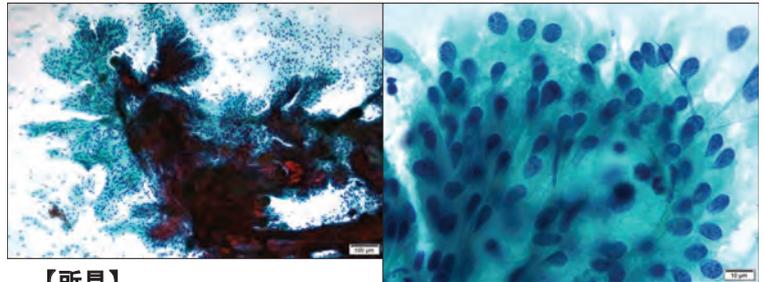


【所見】

- ✓ ロゼットを形成する
- ✓ 核膜の肥厚に乏しい
- ✓ 腺癌との鑑別を要する

Choroid plexus papilloma 脈絡叢乳頭腫

- ✓ 脈絡叢上皮に類似の細胞が乳頭状構造を作る脳室内腫瘍
- ✓ WHO grade I
- ✓ 好発年齢:小児期
- ✓ 好発部位:脳室壁(小児:側脳室/成人:第4脳室)

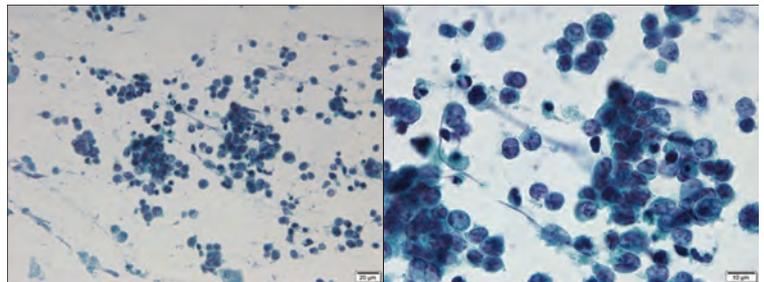


【所見】

- ✓ 脈絡叢の構造を模範する
- ✓ 狭い血管間質に沿って, 乳頭状に配列
- ✓ 単立方上皮もしくは偽多層円柱上皮
- ✓ 少数の核分裂像や多形性を認めることがある

Medulloblastoma 髄芽腫

- ✓ 胎児性の神経上皮性腫瘍である
- ✓ 未分化な小型円形細胞が密に増生する
- ✓ 遺伝子異常に基づく分子型と病理学的特徴に基づく組織型を併用した亜型が存在する
- ✓ WHO grade IV
- ✓ 好発年齢:小児(中央値 10歳)
- ✓ 好発部位:小脳, 脳幹背側

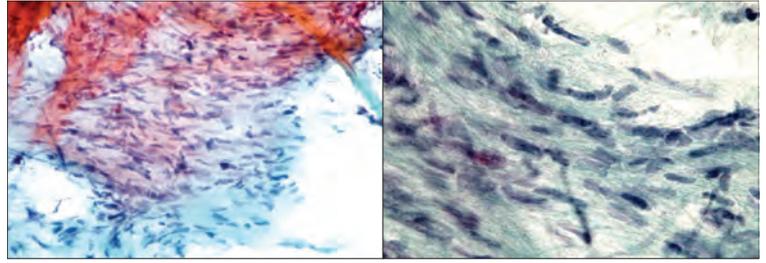


【所見】

- ✓ 腫瘍細胞は小型でリンパ球様である
- ✓ N/C 比が極めて高く, 類円形核を示す
- ✓ 花冠状に配列する Homer - Wright 型ロゼットが特徴

Schwannoma シュワン細胞腫

- ✓ 分化した Schwann 細胞から構成される良性腫瘍
- ✓ 末梢神経と連続する境界明瞭で被膜に覆われた腫瘤を形成する
- ✓ 核の柵状配列や細胞の疎密配列が特徴
- ✓ 頭蓋内腫瘍の約10%を占める
- ✓ WHO grade I
- ✓ 好発部位: 第8脳神経(聴神経)の前庭枝(小脳橋角部に位置)

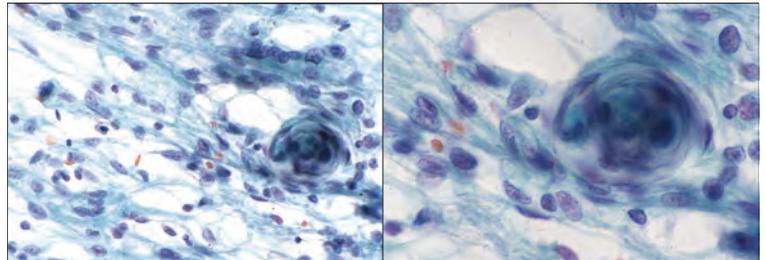


【所見】

- ✓ 配列は流れ様もしくは柵状配列 nuclear palisading を示す
- ✓ 細胞境界は比較的不明瞭
- ✓ 核は線維状から長楕円形を示す
- ✓ 核の両端もしくは片方が尖っている

Meningioma 髄膜腫

- ✓ 髄膜皮細胞 meningotheial cell から発生する
- ✓ 境界明瞭な腫瘍で、硬膜の内面に固着している
- ✓ 多様な亜型が知られている
- ✓ WHO grade I, II, IIIの3段階に分類
- ✓ grade II, IIIは再発率が高く、予後不良
- ✓ 好発年齢: 中高年齢者 性差: 女>男(約2倍)
- ✓ 好発部位: 硬膜内で髄外性に発育
円蓋部, 傍矢状部, 嗅球部, 蝶形骨縁, トルコ鞍周辺



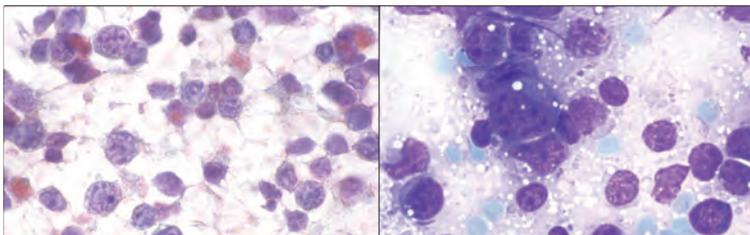
【所見】

- ✓ シート状に配列する
- ✓ 腫瘍細胞は線維状で、核は円形から長楕円形を示す
- ✓ 一部に玉ねぎを輪切りにしたような whorl formation をみる
- ✓ 時に石灰化小体を認める

Diffuse large B-cell lymphoma of the CNS

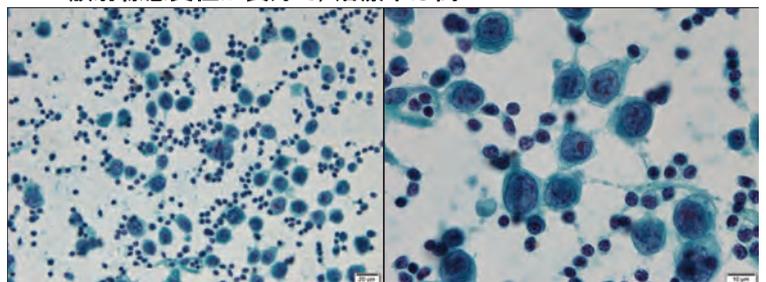
中枢神経びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

- ✓ 発生頻度: 脳原発悪性腫瘍の2-3%
- ✓ 好発年齢: 60代 性差: 男性>女性(3:2)
- ✓ 予後不良



Germinoma ジャーミノーマ(胚腫)

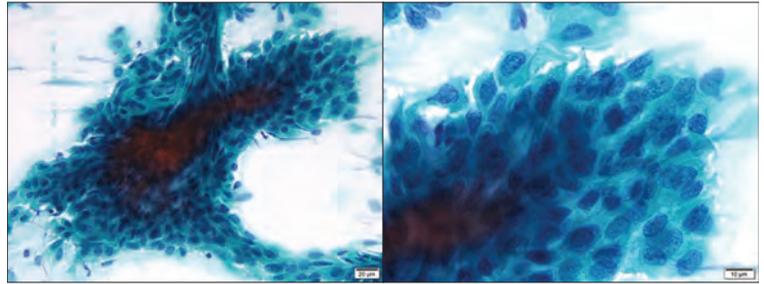
- ✓ 好発年齢: 若年(20歳以下) 性差: 男性>女性
- ✓ 発生部位: 松果体, トルコ鞍上部, 基底核, 視床
- ✓ 放射線感受性が良好で、治療率が高い



Craniopharyngioma 頭蓋咽頭腫

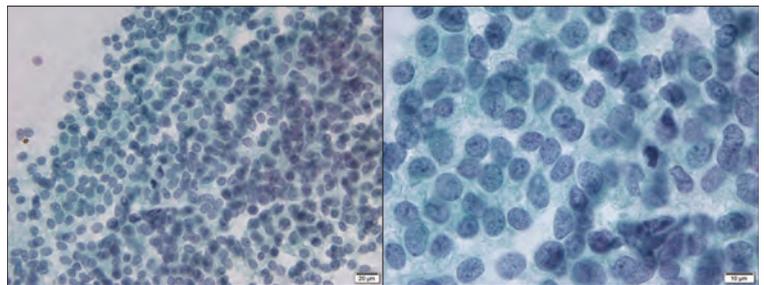
- ✓トルコ鞍上部に発生する
- ✓部分的に嚢胞を伴う上皮性腫瘍
- ✓ラトケ嚢由来と考えられている
- ✓エナメル上皮腫型と乳頭型に大別される
- ✓浸潤性で治療に難渋することがある
- ✓WHO grade I
- Adamantionomatous craniopharyngioma エナメル上皮腫型頭蓋咽頭腫
 - ✓好発年齢: 小児と成人の二峰性
 - ✓本邦における発生率が高い
 - ✓扁平上皮細胞が索状もしくは分葉状に不規則に増生する
- Papillary craniopharyngioma 乳頭型頭蓋咽頭腫
 - ✓好発年齢: 中年成人
 - ✓境界明瞭な充実性腫瘍
 - ✓分化の良い重層扁平上皮細胞が乳頭状に増生する

Papillary craniopharyngioma 乳頭型頭蓋咽頭腫



Pituitary adenoma 下垂体腺腫

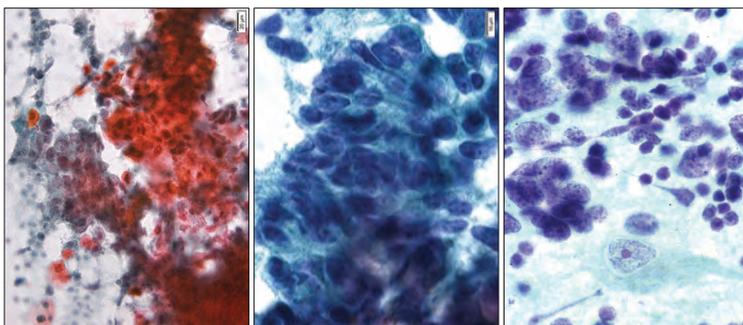
- ✓下垂体前葉ホルモン産生細胞から形成される腫瘍
- ✓多くは良性であるが、浸潤する侵襲性の強いものもある
- ✓頭蓋内腫瘍の15%を占める
- ✓機能性腺腫は内分泌症状で発症する
- ✓非機能性腺腫は両耳側半盲、複視、頭痛などで見つかることが多い



【所見】

- 小型の腫瘍細胞がロゼット様の配列を示す
- N/C 比が極めて高く、類円形核を有する
- carcinoid に類似する

Metastatic tumors 転移腫瘍



扁平上皮癌

腺癌

小細胞癌

体腔液細胞診

～良性細胞, 癌腫, 悪性リンパ腫
および中皮腫～

千葉県立佐原病院
臨床検査科
(元 千葉県がんセンター)
有田 茂実 (アリタ シゲナリ)

第133回細胞検査士養成講習会
2024年7月22日(月)



標本をみるポイント

良性細胞

正常～良性で出る細胞は限られている

- 中皮細胞
- 血球系細胞; 好中球, リンパ球, 組織球 (マクロファージ, 単球), 好酸球など

正常細胞の形態をしっかり把握しておくことと、
鏡検時はそれらを対照にみること
(サイズ, クロマチンの濃さなど)

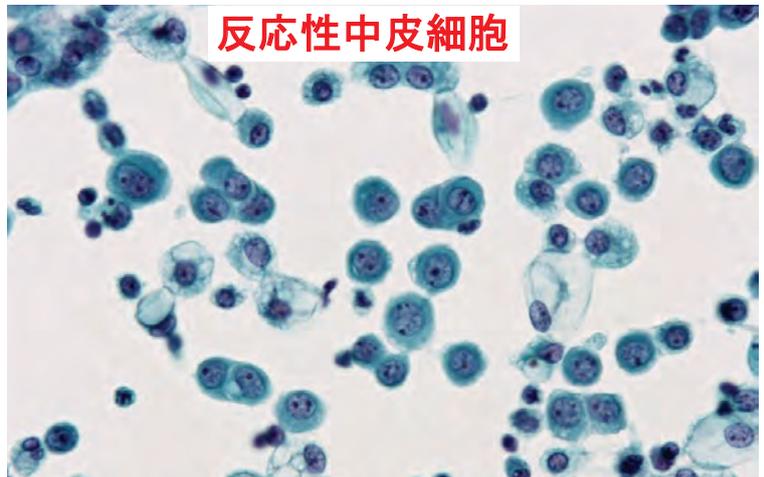
中皮細胞

正 常

- シート状集団

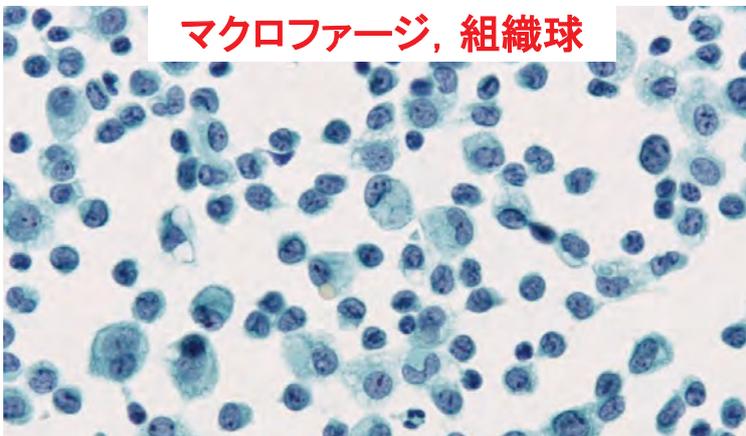
反応性変化

- N/C比の上昇
- 細胞質の厚み
- 大型化
- 多核化
- 核異型 (核小体腫大, 核形不整など)
- 細胞集団
- 集団内の細胞密度の高さ
- collagenous stromaを有する細胞集団



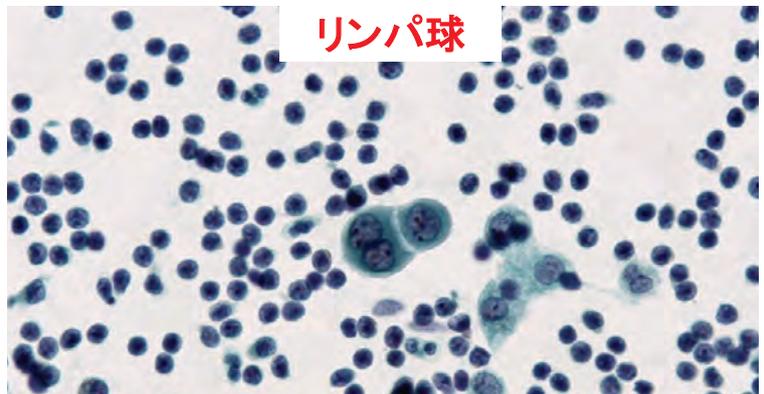
反応性中皮細胞

- 核は類円形で, 核形不整がなく, 中心に位置する
- 細胞質は中心部に厚みがあり, 周囲は薄い



マクロファージ, 組織球

- 核は楕円形～空豆様で偏在, 細胞質は泡沫状
- マクロファージのように豊富な細胞質を有するものから, 単球のようなものまである



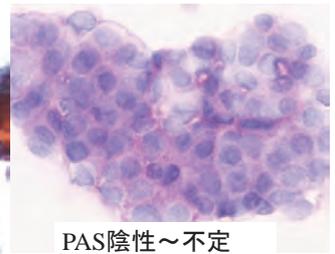
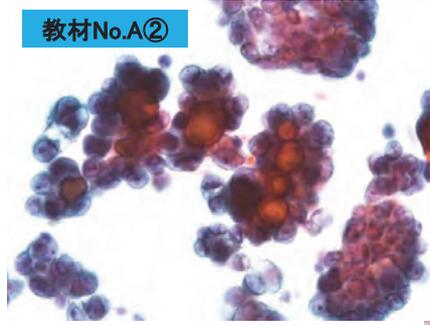
リンパ球

- 成熟リンパ球は中皮の核サイズより細胞径が小さい。(リンパ腫との鑑別に役立つ所見)
- Pap.では核は濃縮状で, 詳細なクロマチン構造の観察はできないことが多い。

癌腫

様々なタイプの癌腫の特徴所見を把握しておくことで、組織型や原発巣を推定することが可能.

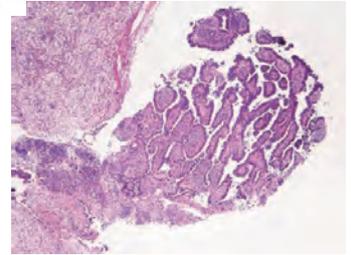
教材No.A②



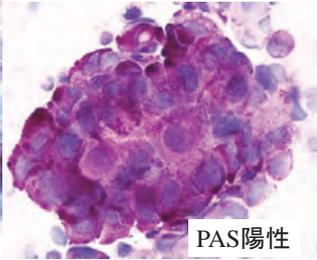
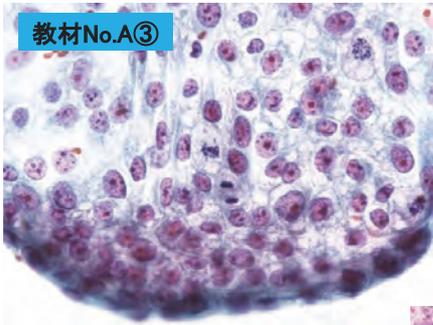
PAS陰性～不定

腹水;腺癌(子宮体癌)
漿液性癌

球状集塊が多数みられる
集塊内には茶褐色調を呈する石灰化物質(砂粒体)がみられる.
これらは乳頭状増殖を示す腫瘍にみられる.(卵巢癌, 腹膜癌)

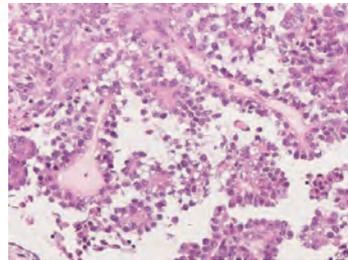


教材No.A③

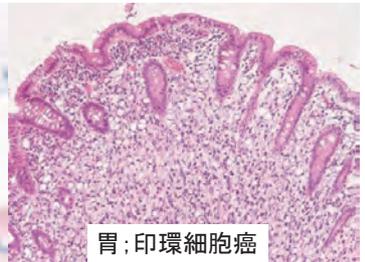
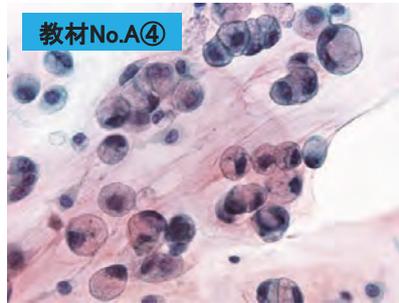


PAS陽性

腹水;腺癌(卵巢癌)
明細胞癌
核小体が明瞭で、細胞質が明るく豊富



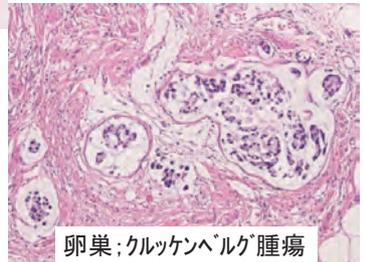
教材No.A④



胃;印環細胞癌

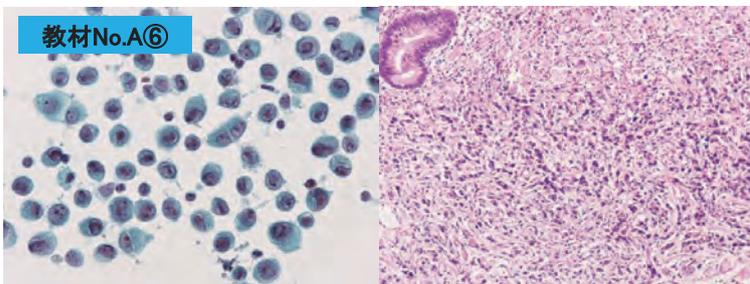
腹水;腺癌(胃癌)
印環細胞癌

散在性傾向
核偏在, 核形不整.
細胞内外で、粘液産生性を呈している.



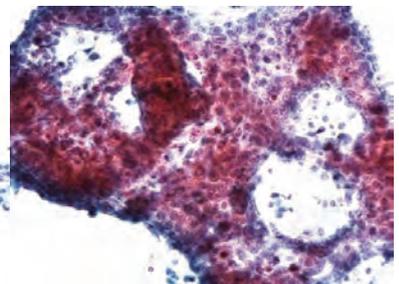
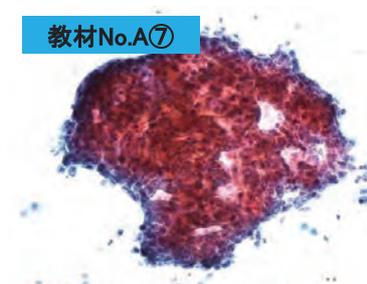
卵巢;クルッケンベルグ腫瘍

教材No.A⑥

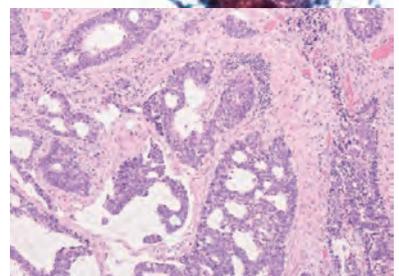


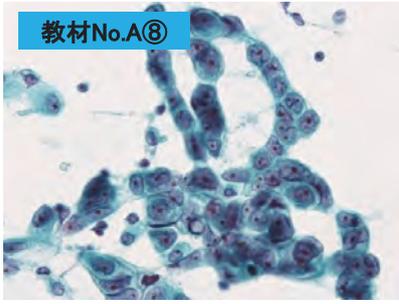
腹水;腺癌(胃癌)
低分化腺癌
N/C比の高い小型細胞や粘液を含有する細胞が混在.

教材No.A⑦



腹水;腺癌(大腸癌)
中分化型管状腺癌
集塊に不整腺腔所見が高頻度にみられる

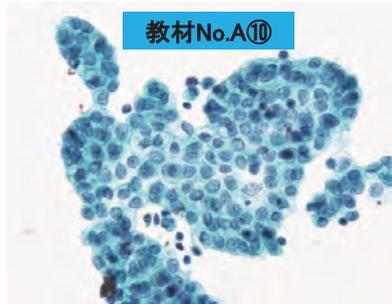
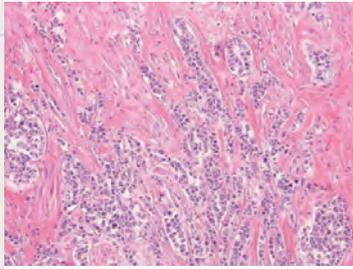




教材No.A⑧

胸水;腺癌(乳癌)
浸潤性乳管癌, 硬性型

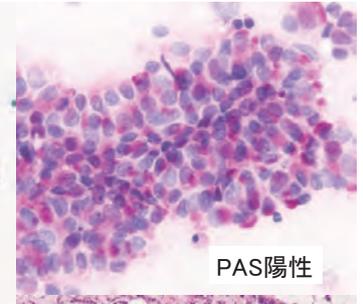
高頻度に一列縦隊の集塊(索状配列)
細胞質内小腺腔(ICL)
が多数みられる



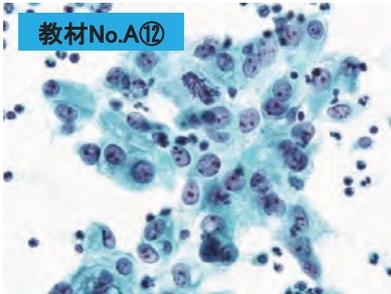
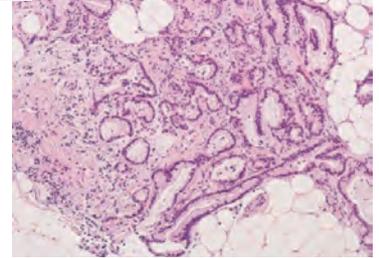
教材No.A⑩

腹水;腺癌(膵癌)
浸潤性膵管癌, 高~中分化型管状腺癌

粘液産生性を示唆する小型細胞集塊(膵臓, 胆道系に多い)



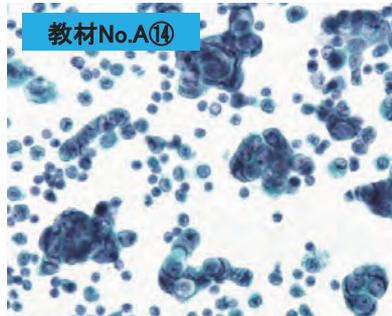
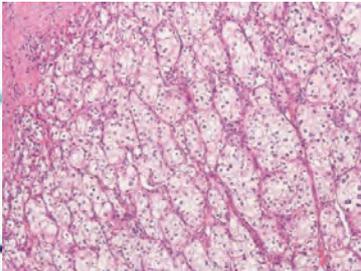
PAS陽性



教材No.A⑫

腹水;腺癌(腎癌)
淡明細胞型腎細胞癌

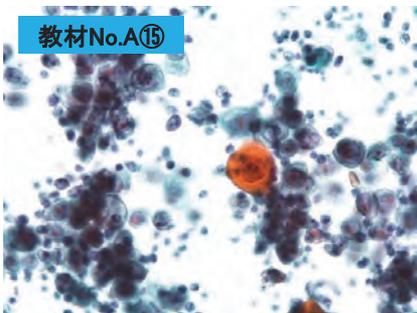
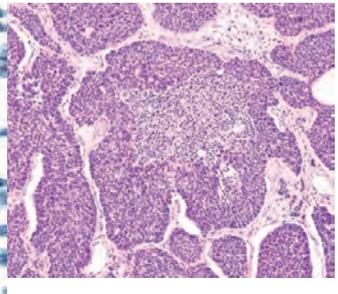
核小体が明瞭で, 細胞質が明るく豊富
組織;胞巣を形成し, 充実性に増殖
補足;中皮と鑑別を要する異型細胞がみられた際に, 好中球の
入り込みは異常所見と考えるべき!



教材No.A⑭

小細胞癌(肺癌)

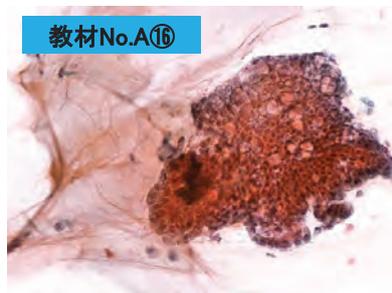
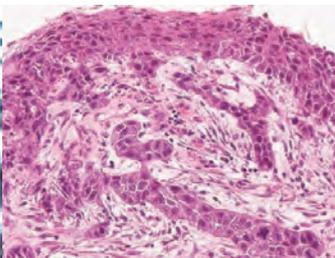
周囲リンパ球の2倍~3倍の大きさのN/C比の高い細胞が,
小集塊(木目込み細工様配列)でみられる.
備考;ギムザ標本で出題されることがあり



教材No.A⑮

扁平上皮癌(食道癌)

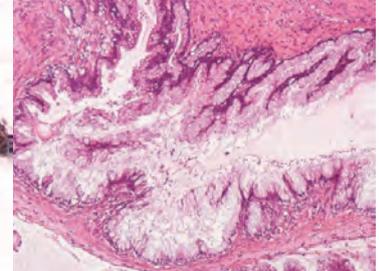
オレンジG, エオジン好性の角化した表層型細胞と
ライトG好性の深層型悪性細胞がみられる.
重厚感のある胞体の特徴
角化細胞は孤立散在性に出現することが多い



教材No.A⑯

腹膜偽粘液腫(卵巣腫瘍;粘液性境界悪性腫瘍)

背景に多量の粘液
粘液産生性細胞集団
備考;腹膜偽粘液腫は, 腹腔内に多量の粘液が貯留する病態.
元の細胞が認められない場合もある



腺癌における原発巣推定に有用な一次抗体

原発巣	一次抗体名
肺腺癌	TTF-1, SP-A (PE10), CC-10, CK7
乳癌	ER, PgR, GCDFP15 (BRST-2), CA15-3
甲状腺乳頭癌	thyroglobulin, TTF-1
膵癌	CA19-9, Maspin
腎癌	CD10, RCC
卵巣漿液性癌	CA125, WT1
大腸癌	CA19-9, CK20, CDX-2
前立腺癌	PSA, AMACR

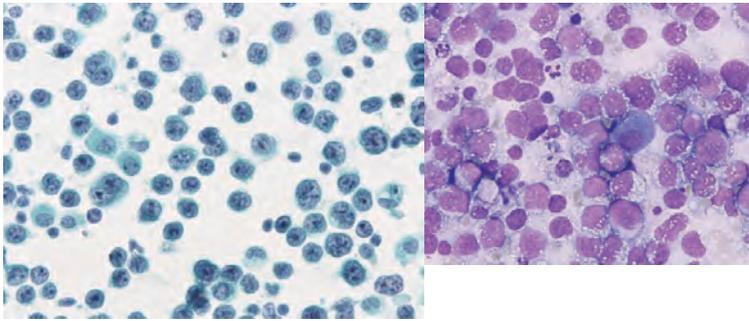
『スタンダード細胞診テキスト 第4版』（医歯薬出版 2019年6月発刊）に掲載

標本をみるポイント

リンパ腫

核サイズが大切

- 成熟リンパ球は中皮細胞の核サイズより細胞径が小さい
- 中皮細胞の核サイズと同じくらいかあるいはそれ以上の核径のリンパ球様細胞が単一性に多数みられたら異常

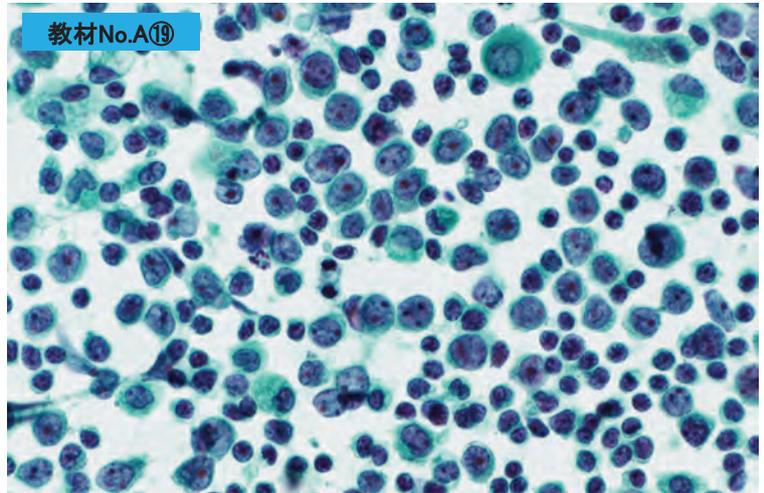


リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)

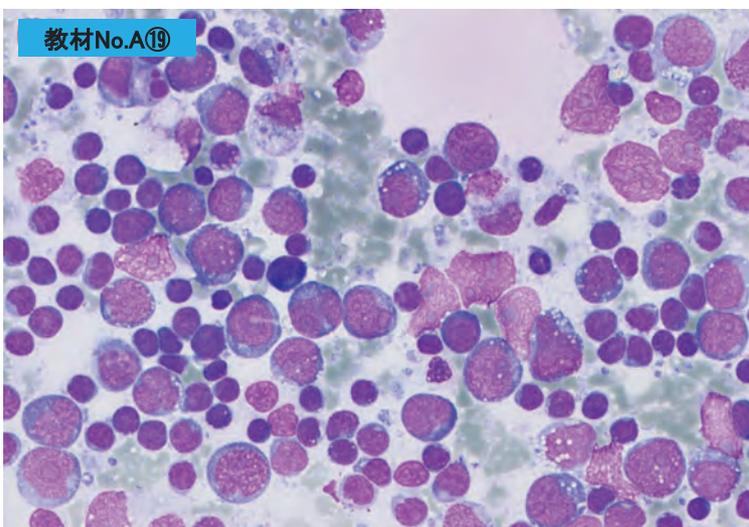
→びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(WHO分類)

結合性なし. 大型リンパ球様細胞が単一性の出現様式. 高度な核形不整所見(核のくびれ・切れ込みなど).

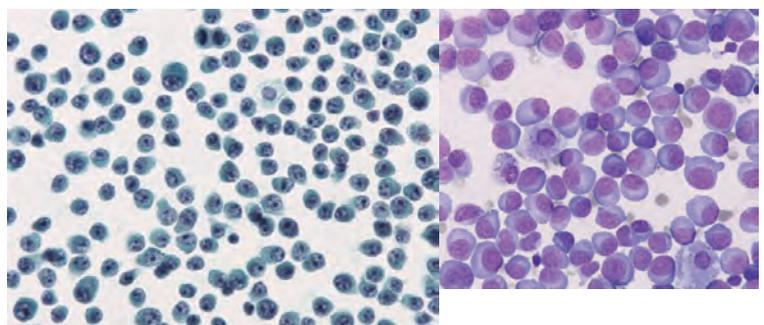
備考; ギムザ標本で出題されることがあり



- 大型リンパ球様細胞が単一性に出現している
- 高度な核形不整を伴い、明瞭な核小体も散見される



- 細胞質は塩基性が強く、高度な核形不整を伴っている

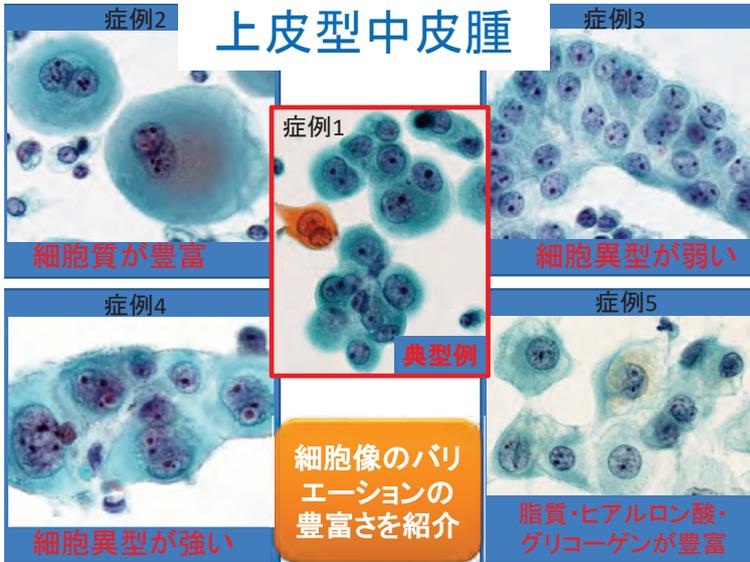


形質細胞腫

核偏在傾向

胞体はGiemsa染色で塩基性が強く、明庭部がある
2核以上の多核細胞(4核~5核)が高頻度にみられるため、
癌と見誤らないよう注意.

印環細胞癌との鑑別; 形質細胞腫は核が類円形
備考; ギムザ標本で出題されることがあり



診断

胸膜中皮腫, 腹膜中皮腫の初期症状の8割以上が胸・腹水貯留のため, まずは画像診断と体腔液細胞診を実施

- 石綿曝露歴
 - 胸腹水のヒアルロン酸値検索: カットオフ値は「100,000ng/ml」
 - 体腔液検体のセルブロック標本作製
 - 胸腔鏡下生検
 - 遺伝子診断: p16遺伝子欠失(FISH法)ほか
- 組織診がなくても画像診断と体腔液細胞診の結果のみで石綿健康被害救済法の認定申請が可能

細胞診が重要!!

石綿健康被害救済法の認定申請に重要な免疫染色

想定される免疫染色の代表例

	陽性抗体	陰性抗体
上皮型 胸膜中皮腫	2抗体以上 calretinin (強く推奨) WT1 D2-40	2抗体以上 CEA (強く推奨) TTF-1 Napsin A PE10
上皮型 腹膜中皮腫	2抗体以上 calretinin (強く推奨) WT1 D2-40 (WT1は婦人科腫瘍において高率に陽性となるため注意が必要)	2抗体以上 CEA (強く推奨) MOC-31 Ber-EP4 (婦人科腫瘍との鑑別時には, ER, PgRを追加)
肉腫型 線維形成型	CAM5.2 (強く推奨) AE1/AE3 (強く推奨)	他の肉腫との鑑別に用いられる抗体 S100, CD34, actin (HHF-35, SMA) 等

● 近年注目抗体: HEG1

● 肺癌を否定
● 近年注目抗体: claudin4

● 消化器系, 婦人科系の癌を否定
● 近年注目抗体: claudin4, Pax8(女性)

陽性抗体2種類と陰性抗体2種類の確実な合致が重要!!

上皮型中皮腫に有用な抗体

腺癌マーカー	共通マーカー	中皮関連マーカー
CEA	CK AE1/AE3	calretinin
Ber-EP4	CA125	HBME-1
MOC-31	EMA	CK5/6
TTF-1	CK CAM5.2	podoplanin (D2-40)
Napsin A	CK7	WT1
claudin4	CK20	desmin
		mesothelin
		thrombomodulin
		HEG1

反応性中皮と中皮腫との鑑別マーカー

	反応性中皮	上皮型中皮腫
desmin	(+)	(-)
CD146	(-)	(+)
GLUT-1	(-)	(+)
p53	(-)	(+)
mEMA	(-~微弱)	(+)
BAP-1	(+)	(-)
MTAP	(+)	(-)

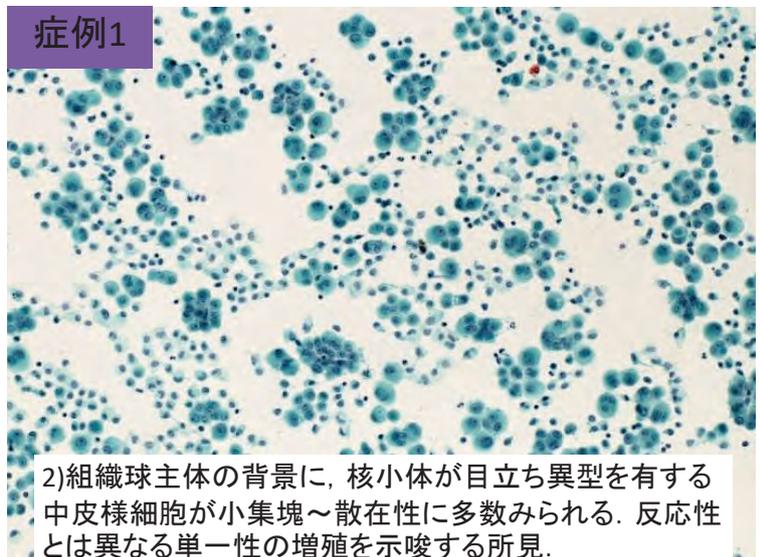
● 特異度・感度が100%を示すマーカーはないため, 組み合わせて検討する!!

中皮腫診断に役立つ重要な細胞所見

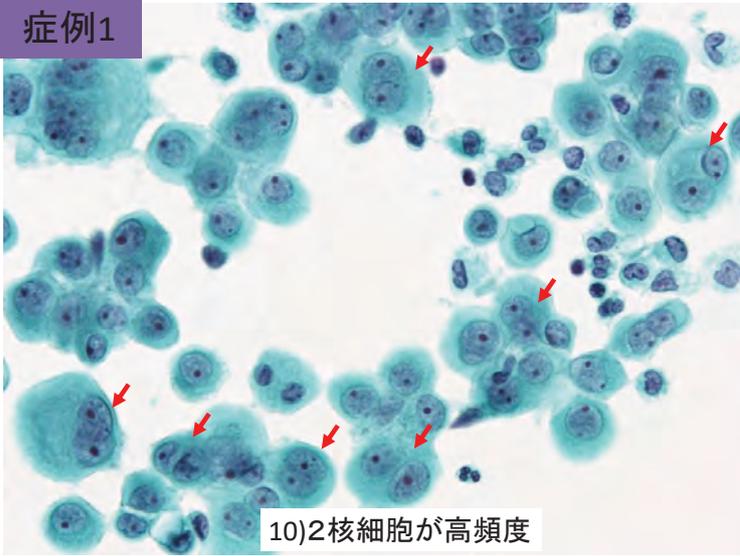
表1. 中皮腫診断に役立つ細胞診所見 中皮腫取扱い規約第1版 2018年11月

- 1) 背景の粘液様物質 (ヒアルロン酸)
- 2) 多数の中皮腫細胞の出現 (孤立性, 球状・乳頭状細胞集塊)
- 3) Collagenous stroma を有する細胞集塊
- 4) 細胞の大きさ (リンパ球の6倍以上)
- 5) 核の大きさ (リンパ球の4倍以上)
- 6) 嚢形成および細胞相接所見
- 7) 相互封入像および hump 様細胞質突起
- 8) 細胞質の重厚感
- 9) 細胞質縁の不明瞭化
- 10) 2核以上の多核細胞の出現率増加 (出現細胞の25%程度)
- 11) オレンジG好性細胞

症例1

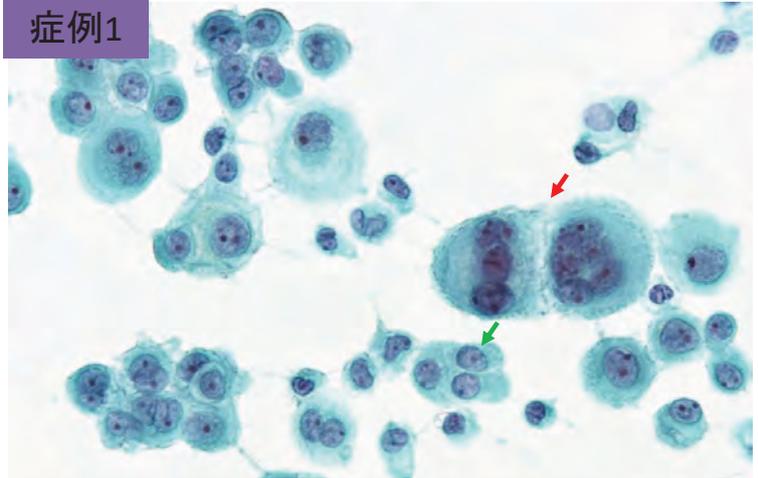


症例1



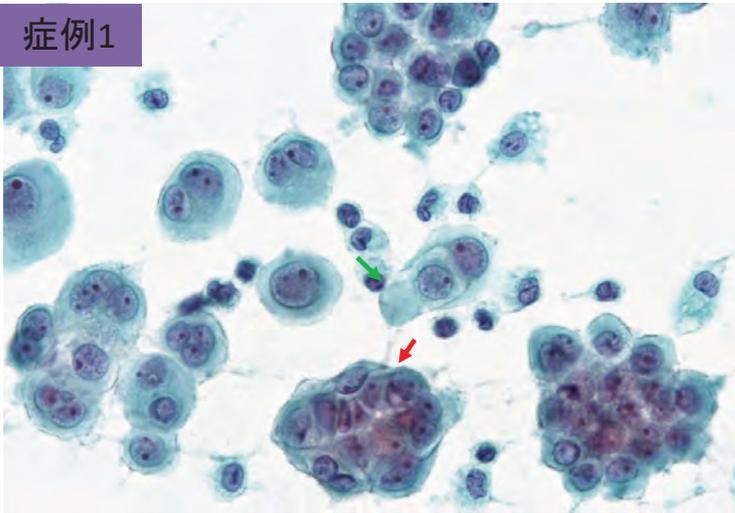
10) 2核細胞が高頻度

症例1



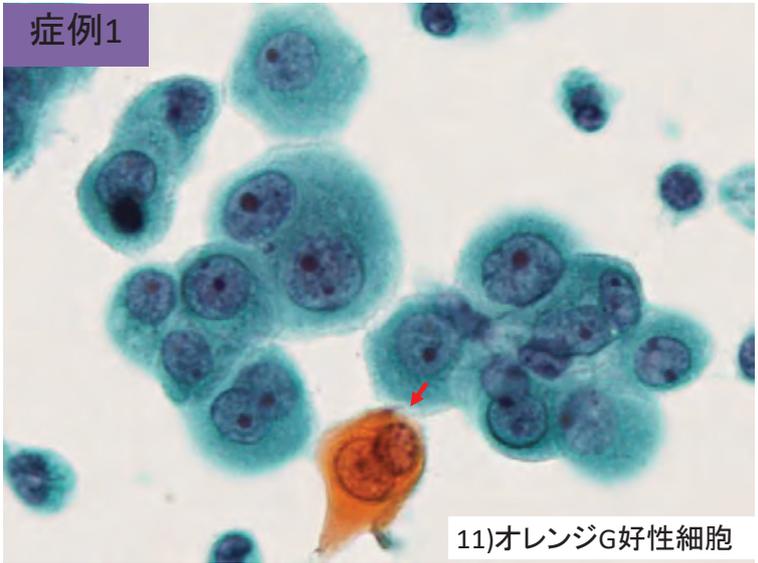
10) 多核化, 4) 大型化, 6) 細胞相接像 / 融合像 (1細胞に2細胞)

症例1



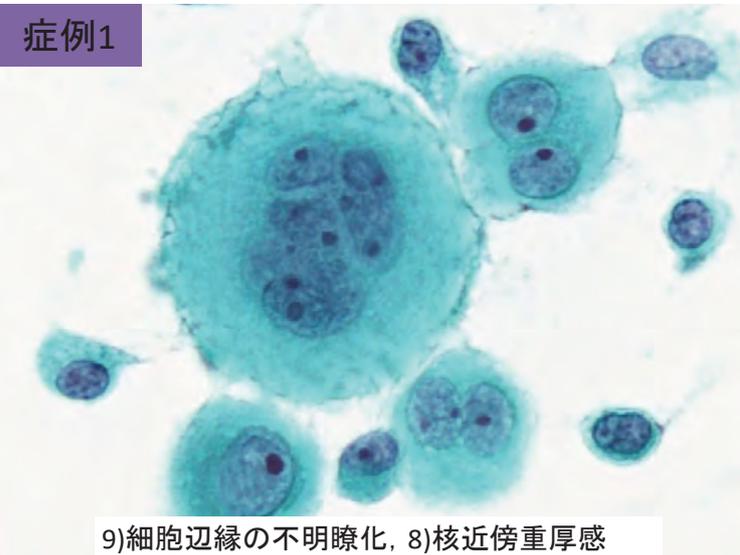
2) 球状集塊形成 / 7) 相互封入像, Hump様細胞質突起

症例1



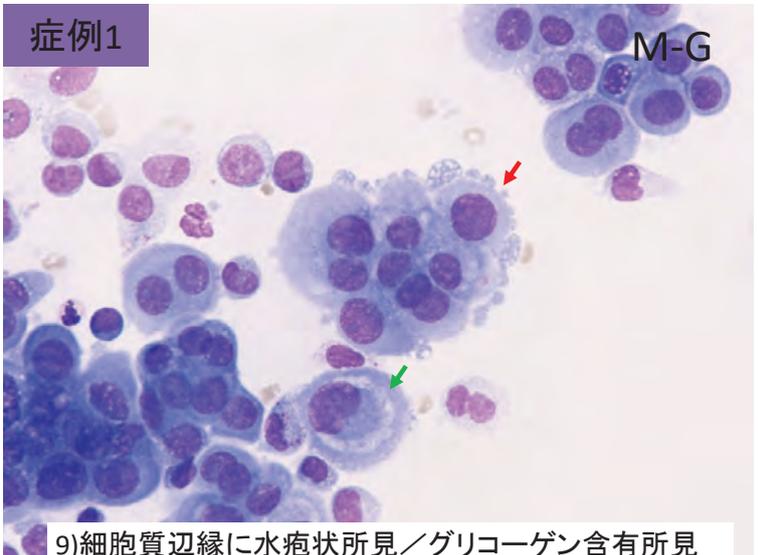
11) オレンジG好性細胞

症例1



9) 細胞辺縁の不明瞭化, 8) 核近傍重厚感

症例1



9) 細胞質辺縁に水疱状所見 / グリコーゲン含有所見